



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

- + *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
- + *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
- + *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
- + *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter <http://books.google.com> durchsuchen.



Danvers Insane Hospital

Medical Library

No. 356

Year.....

Pashaloon.



THE LIBRARY
OF
THE UNIVERSITY
OF CALIFORNIA

PRESENTED BY
PROF. CHARLES A. KOFOID AND
MRS. PRUDENCE W. KOFOID

Ueber

Tuberkel und Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. med. P. Baumgarten,

Prosector am pathol. Institut zu Königsberg i. Pr.

I. Theil.

Die Histogenese des tuberkulösen Processes.

Mit 7 Tafeln.

Berlin 1885.

Verlag von August Hirschwald.

N.W. Unter den Linden 68.

Ch...

12. M. Ba.

19³

(Separat-Abdruck aus der Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. IX. u. X.)

K-RC 311

B36

Biol.

Lib.

Herrn

Geh. Med.-Rath Prof. Dr. E. Neumann

zugeeignet.

M353540



Einleitung.

In Folgendem eröffne ich eine Reihe von Mittheilungen über meine, das Gebiet der Tuberkulose betreffenden Untersuchungen, Untersuchungen, welche vor nunmehr 10 Jahren begonnen, bis auf den heutigen Tag fortgesetzt worden sind und mich innerhalb dieser Zeit unausgesetzt, wenn auch nicht ausschliesslich, beschäftigt haben. Die meisten der hauptsächlichsten Ergebnisse dieser Arbeiten sind bereits in zerstreuten kleinen vorläufigen Publicationen bekannt gemacht worden, auf welche im nachstehenden Texte Bezug genommen werden soll; einen vollen Einblick in das Beobachtungsmaterial und die gewonnenen Resultate konnten diese aphoristischen Mittheilungen jedoch nicht gewähren und ich hielt mich deshalb im Interesse der Sache für verpflichtet, ihnen ausführlichere Berichte folgen zu lassen. Die freundlichen Leser meiner vorläufigen Notizen sowohl, als auch dieser Blätter werden finden, dass letztere nicht allein eine eingehendere Wiedergabe und Begründung der bereits publicirten Resultate enthalten, sondern auch mancherlei neue Beobachtungen, welche entweder zu weiterer Bestätigung, oder aber auch Abänderung der damaligen Auffassungen geführt haben. — Ich beginne mit demjenigen Abschnitt meiner Untersuchungen, dessen genauere Mittheilung mir zur Zeit am meisten geboten erscheint.

I. Ueber die Histogenese des tuberkulösen Processes.

Vorbemerkungen. — Als ich daran ging, die feinere histologische Entwicklungsgeschichte des Tuberkels aus eigener Anschauung kennen zu lernen, war ich mir vollkommen bewusst, dass ich damit ein so gut wie gänzlich ungelöstes Problem in Angriff nahm. Ich glaube den Stand

unserer damaligen Kenntnisse über das in Rede stehende Thema nicht besser, als mit den Worten unseres grossen, leider so früh von uns gegangenen Pathologen Cohnheim schildern zu können. Cohnheim sagt (in seinen „Vorlesungen über allgemeine Pathologie“, II. Auflage, 1882, S. 719, am Schlusse des Capitels über die Infectionsgeschwülste) Folgendes: „Mag aber der Kreis der Infectionsgeschwülste grösser oder kleiner gezogen werden, — das Eine trifft bedauerlicherweise für alle zu, dass wir nämlich über die feinere Geschichte ihrer Entwicklung nur sehr ungenügend unterrichtet sind. Dass ein Aderhauttuberkel sich innerhalb 24 Stunden bis zu einer ophthalmoskopisch deutlich wahrnehmbaren Grösse entwickeln kann, wissen wir allerdings, und über die Wachsthumsgeschwindigkeit lepröser und syphilitischer Knoten besitzt man schon seit lange ausreichende Erfahrungen. Indessen geben diese nicht den geringsten Aufschluss über den fundamentalen Punkt, dessen Kenntniss offenbar allem Uebrigen vorausgehen muss, d. i. die Herkunft der zelligen Elemente dieser Neubildungen. Denn darüber wollen wir uns nicht täuschen, dass keine der zahlreichen, meistens auf die histologische Structur des Entstehungsortes begründeten Hypothesen darüber es bisher weiter, als bestenfalls bis zu einer gewissen Wahrscheinlichkeit gebracht hat, und bewiesen ist weder die Abkunft der Zellen dieser Geschwülste aus den Endothelien der Lymphgefässe, noch aus den Zellen der Gefässadventitia, noch auch den fixen oder den Wanderzellen des Bindegewebes. Im Gegentheil, wenn man die nahen Beziehungen ins Auge fasst, in denen alle diese Affectionen zu entzündlichen Processen stehen, so muss sich fast unwillkürlich die Vermuthung aufdrängen, dass auch die Leukocyten der infectiösen Granulationsgeschwülste, gerade wie die der echten entzündlichen Granulationen, in letzter Instanz ausgewanderte farblose Blutkörper sind. So viel Verlockendes eine derartige Annahme aber auch haben, und so unschwer es gelingen mag, alle in der Entwicklung der Infectionsgeschwülste vorkommenden Details mit ihrer Hülfe zu erklären — irgend ein wirklicher Beweis ist bis heute auch für sie nicht erbracht worden, und so müssen erst die weiteren Fortschritte der pathologischen Histologie und Entwicklungsgeschichte auf diesem Gebiete die Entscheidung bringen, ob die Infectionsgeschwülste mehr den infectiösen Entzündungen, oder den infectiösen Hypertrophien einzureihen sind, oder ob ihnen eine ihrem Wesen nach noch unbekannte Zwischenstufe zwischen ihnen reservirt bleiben muss.“

In demselben Jahre, wie das citirte Werk Cohnheim's, erschien Jul. Arnold's bekannte Arbeit: „Beiträge zur Anatomie des miliaren Tuberkels“¹⁾, welche zwar manche wichtige und zum Theil auch neue

¹⁾ Virchow's Archiv. Bd. 82, 83, 87 u. 88.

Angaben über Sitz, Struktur und Rückbildung der Tuberkel in verschiedenen Organen brachte, hinsichtlich der Frage nach der Herkunft der den Tuberkel constituirenden zelligen Elemente aber nur insofern zu einem bestimmteren Resultate als die früheren Untersuchungen geführt hatte, als es Arnold gelungen war, in Tuberkeln der Niere und Lunge an den eingeschlossenen epithelialen Elementen (Nieren-, Lungen-Epithelien) Kerntheilungsfiguren (— ob reichlich oder spärlich, constant oder nur gelegentlich — das giebt der Autor nicht an —) wahrzunehmen und damit einen Proliferationsprocess der genannten Elemente innerhalb der betreffenden Tuberkel unzweifelhaft darzuthun. Damit war jedoch für die allgemeine Frage nach der Abstammung der Tuberkel-elemente nur wenig gewonnen; Arnold's Beobachtungen zeigten nur, dass in Tuberkelherden der Nieren und Lungen die präformirten Epithelien in Wucherung gerathen und sich sonach an der Bildung von Zellen (und zwar wohl von epithelioiden und Riesenzellen?) in diesen Herden betheiligen können. Wie aber die epithelioiden und Riesenzellen des Tuberkels im interstitiellen Bindegewebe der genannten Organe, wie sie vor Allem in nicht mit präformirten epithelialen Elementen versehenen Organen entstehen, darüber geben uns Arnold's Arbeiten keinen Aufschluss. Zwar spricht Arnold die Ansicht aus, dass letztere Elemente aus Lymphoidzellen, den nach ihm und den meisten Autoren wesentlichen und primären Zellen des Tuberkels, durch regressive, nicht wie Ziegler¹⁾ und die meisten Anderen erklären, progressive Metamorphosen derselben hervorgehen; den Ursprung der Lymphzellen selbst lässt er ungewiss, scheint aber, im Gegensatz zu der Mehrzahl der neueren Forscher, welche dieselben als emigrierte farblose Blutzellen auffassen, der älteren, Virchow'schen Anschauung, wonach dieselben Producte proliferirender fixer Bindegewebszellen sind, zuzuneigen; oder derselben wenigstens eine theil- und bedingungsweise Gültigkeit einzuräumen.

Dass die bisherigen Untersuchungen über die Histogenese des Tuberkels nur zu so unsicheren und unzureichenden Resultaten geführt hatten, lag wohl in erster Linie an dem Umstand, dass dieselben grösstentheils an menschlichen (resp. thierischen) Leichenorganen angestellt waren²⁾; hierbei konnten zwar aus dem Nebeneinander verschiedener

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkel-elemente etc. Würzburg 1875.

²⁾ Unter den Autoren über die Histologie des Impftuberkels (Klebs, Waldenburg, Aufrecht, Hering, Schüller u. A.) hat meines Wissens nur P. Hänssell in seinen werthvollen, unter Leber's Leitung angestellten Untersuchungen (v. Gräfe's Archiv. Bd. 25, 4. S. 1 ff.) den Versuch gemacht, die histologische Entwicklungsgeschichte des Iris- und Cornealtuberkels durch Exploration der in verschiedenen aufeinanderfolgenden Zeiträumen dem lebenden oder eben getödteten Thiere exstirpirten tuberkulös infectirten Bulbi klar zu legen; dass er trotzdem nicht

Entwicklungsstufen des tuberkulösen Processes gewisse Wahrscheinlichkeitsschlüsse auf die zeitliche Aufeinanderfolge derselben gemacht werden, ob aber diese Schlüsse dem realen Geschehen entsprachen, durfte mit um so grösserem Rechte bezweifelt werden, als es klar ist, dass die histologischen, im lebenden Gewebe erscheinenden und uns die Lebensbewegung des Gewebes aufschliessenden Vorgänge (Kerntheilung u. s. w.) aus dem längere Zeit schon abgestorbenen Gewebe doch nur unvollständig und unsicher wiedererkannt werden konnten. Ein anderer Grund der mangelhaften und unzulänglichen Ergebnisse der bisherigen Forschungen bestand in der damaligen Unkenntniss des erregenden Agens des tuberkulösen Processes, bei welcher Unkenntniss es leicht geschehen konnte (und in der That geschehen ist), dass, da der Beobachtung die leitenden Gesichts- und Richtungspunkte fehlten, indifferente, den specifischen Process begleitende Zellansammlungen für Anfänge der Tuberkelbildung, und umgekehrt, angesprochen wurden.

Eine sichere Erkenntniss der Histogenese des Tuberkels war aber von dem experimentellen Wege zu erwarten. Sobald es uns gelang, durch Uebertragung eines morphologisch bestimmt charakterisirten, in dem Gewebe leicht wiederzuerkennenden, das ausschliessliche, Tuberkel sicher erzeugende Agens enthaltenden Elementes beliebig Tuberkel zu gewinnen, waren wir im Stande, die einzelnen Entwicklungsphasen des Tuberkels von seinem ersten Entstehen bis zu seiner Vollendung durch die Untersuchung der reihenweise dem Leben unmittelbar entnommenen und sofort, oder in ihrer Eigenthümlichkeit durch geeignete Behandlung fixirt, der Beobachtung unterworfenen Präparate histologisch zu erfassen. Sollte aber der Versuch, auf experimenteller Basis die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Tuberkels zu erforschen, Aussicht auf Erfolg versprechen, so musste zunächst absolute Gewissheit darüber herrschen, dass man wirklich experimentell ein mit dem menschlichen Tuberkel nicht nur ätiologisch, sondern auch anatomisch-histologisch identisches Gebilde erzeugen könne.

Seitdem Villemin es als ein sicheres Factum proklamirt hatte, dass man durch Impfung mit tuberkulösen Massen einen der menschlichen Tuberkulose identischen Process bei Thieren hervorrufen könne, war bekanntlich in zahllosen Arbeiten für und wider diese Ansicht gekämpft worden. Allmählig kam man nun zwar nahezu allgemein zu der Ueberzeugung, dass sich bei Thieren durch bestimmte Eingriffe eine

zu der richtigen Erkenntniss gelangte, sondern in Uebereinstimmung mit den herrschenden Anschauungen, den Epithelioid- und Riesenzelltuberkel als das spätere Stadium des Lymphoidzellentuberkels auf Grund seiner Untersuchungen hinstellte, lag wohl hauptsächlich in der damaligen Unkenntniss des karyomitotischen Processes und, namentlich, der specifischen Erreger des tuberkulösen Processes, der Tuberkelbacillen (siehe weiter unten).

Krankheit erzeugen lässt, welche durch multiple Eruption miliarer zelliger Knötchen über verschiedene Organe gekennzeichnet ist, und welche demnach makroskopisch-anatomisch eine grosse Aehnlichkeit mit der Miliartuberkulose des Menschen besässe; dass aber diese Knötchen mit den echten menschlichen Tuberkeln identisch seien, das wurde vielfach, und zwar bis in die neueste Zeit hinein, bestritten.

Unter den Einwänden, welche gegen die Annahme der Identität der arteficiellen und der menschlichen Tuberkel erhoben wurden, war wohl der wichtigste, und für unsere Frage einschneidendste der von Friedländer¹⁾ geltend gemachte, wonach die Impftuberkel nicht die typische histologische Structur der menschlichen Tuberkel haben, und insbesondere Elemente von dem Charakter der Langhansschen Riesenzellen, welche in der That als sehr charakteristische Bestandtheile der menschlichen Tuberkel angesehen werden mussten, enthalten sollten.

Dieser, den damals über die Histologie des Impftuberkels vorliegenden Angaben gegenüber wohlberechtigte Einspruch war allerdings durch die späteren Untersuchungen Seitens P. Hänsell's²⁾, Orth's³⁾, Schüller's⁴⁾ und des Verfassers⁵⁾ ausgeglichen worden, und es ist in dieser Beziehung namentlich darauf hinzuweisen, dass Verf. in der Verimpfung perlsüchtiger Substanzen ein ganz unfehlbar sicher wirkendes Mittel kennen lehrte, generalisirte Knötchenbildungen von der Structur des echten menschlichen Riesenzelltuberkels hervorzubringen. Gleichwohl war hiermit der Widerspruch gegen die Identität des Impf- und des wahren menschlichen Tuberkels nicht völlig beseitigt; man gestand zwar jetzt die Uebereinstimmung der histologischen Form zu, bestritt jedoch trotzdem die Gleichwerthigkeit der pathologischen Bedeutung beider Bildungen. Denn man könne, so argumentirte man, Knötchen vom Bau des menschlichen Tuberkels durch die beliebigen Fremdkörper, z. B. durch Seidenfäden, Kaninchenhäarchen u. s. w., ins Leben rufen, und Niemand werde doch wohl die Identität dieser Seidenfäden- und Kaninchenhaartuberkel mit den wahren menschlichen Tuberkeln behaupten wollen⁶⁾. Nun hätte zwar der letztere Einwand, selbst wenn

¹⁾ Ueber locale Tuberkulose. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. No. 64.

²⁾ l. c.

³⁾ Virchow's Archiv. Bd. 76.

⁴⁾ Experimentelle und histologische Untersuchungen über die scrophulösen und tuberkulösen Gelenkleiden. Stuttgart 1880.

⁵⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1880. No. 49 und 50: Ueber das Verhältniss von Perlsucht und Tuberkulose.

⁶⁾ Am schärfsten ist dieser Einwand noch neuestens formulirt worden von Spina (Studien über Tuberkulose. Wien 1883).

er zutreffend gewesen wäre, die Möglichkeit, die Tuberkelhistogenese auf experimentellem Wege zu studiren, nicht völlig abgeschnitten; handelte es sich überhaupt nur um Knötchen von gleicher histologischer Struktur, dann durfte man wohl auch eine gleiche histologische Entwicklung derselben voraussetzen. Immerhin hätten Zweifel an der Berechtigung dieser Voraussetzung erhoben werden können, und die Anschauung über die Entwicklung des menschlichen Tuberkels wäre nach wie vor auf Analogieschlüsse angewiesen gewesen. Glücklicherweise war jedoch auch jener zweite Einwand gegen die Identität der Impftuberkulose mit der wahren menschlichen Tuberkulose nicht stichhaltig. Allerdings stand fest, dass sich nach Einpflanzung gewisser, nicht spezifischer Fremdkörper nicht nur echte Langhans'sche Riesenzellen, sondern auch Knötchen vom Bau des typischen menschlichen Riesenzelltuberkels um diese Fremdkörper herum bilden, und ich erlaube mir heute für diese zuerst vom Verf., und zwar schon in den Jahren 1876¹⁾ und 1878²⁾ publicirten Thatsachen Belege in den Abbildungen Figg. 1 und 2 zu erbringen. Man sieht auf Fig. 1 bei L. R.' und L. R.'' vielkernige Protoplasmamassen von ganz dem charakteristischen Verhalten Langhans'scher Riesenzellen, je ein Kaninchenhäuschen (Fk.) einschliessend, liegen; bei E. T. um ein solches Häuschen ein aus epithelioiden Zellen bestehender rundlicher Herd, ein kleinster „Epithelioidzellentuberkel“. Fig. 2 demonstriert einen Durchschnitt durch ein, scharf gegen das umgebende Bindegewebe abgesetztes, zelliges Knötchen, welches alle wesentlichen Charaktere eines echten reticulirten, Wagner-Schüppel'schen menschlichen Riesenzelltuberkels darbietet; im Innern der Riesenzellen stecken wieder die implantirten Fremdkörper (Kaninchenhäuschen, Fk.). — Hätte nun die Impfung mit tuberkulösen Substanzen nichts anderes ergeben, als ein Auftreten von Knötchen von der Dignität dieser einfachen Fremdkörpergranulome, so hätte in der That von einer Identificirung der Impftuberkel mit den menschlichen nicht die Rede sein können. Denn von den echten menschlichen Tuberkeln unterschieden sich (wie ich in meiner bezw. vorläufigen Publication zu betonen nicht unterlassen hatte) jene einfachen Fremdkörpertuberkel in durchgreifender Weise erstens dadurch, dass ihnen kein infectiöser³⁾ Charakter innewohnte, und zweitens dadurch, dass sie niemals auch nur Spuren jener retrograden Metamorphose zeigten, welche den constanten Ausgang des Lebensgeschickes der Knötchen der echten menschlichen Miliartuberkulose bildet: der typischen tuberkulösen Gewebsverkäsung! Von diesen beiden Differentialkriterien war das letztgenannte

¹⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. S. 785.

²⁾ Ibidem. 1878. S. 227.

³⁾ Infectiös hier in dem Sinne, dass aus den vorhandenen Tuberkeln durch Disseminirung sich neue Generationen in fortschreitender Reihe entwickeln.

unzweifelhaft das wichtigere und entscheidendere: denn infectiös resp. auf Thiere übertragbar waren ausser den echten Tuberkeln auch noch andere tuberkelähnliche Producte (z. B. Rotz- und Actinomycesknötchen), und selbst, wenn dies nicht der Fall gewesen wäre, hätte aus dem Kriterium der Uebertragbarkeit und darauf folgender allgemeiner Infection, zusammengenommen mit der tuberkelähnlichen Structur, nicht auf die Wesensgleichheit der Impftuberkel mit den echten menschlichen geschlossen werden dürfen; die Uebertragbarkeit der Impftuberkel mit der darauf folgenden Infection bewies ja nur, dass in ihnen gewisse vermehrungsfähige Stoffe enthalten sein mussten, welche, gleich so und so vielen anderen, sonst aber nicht specifischen und nicht vermehrungsfähigen Stoffen im Stande waren, an dem Orte ihres Erscheinens tuberkelähnliche zellige Knötchen ins Leben zu rufen; die nosologische Gleichheit dieser tuberkelähnlichen Knötchen mit den echten menschlichen Miliartuberkeln ging daraus nicht unweigerlich hervor. Vielmehr konnte die volle Identität der Impftuberkeln mit den wahren Menschentuberkeln erst dann behauptet werden, wenn an ersteren der Process der typischen tuberkulösen Gewebsverkäsung mit Sicherheit zu demonstrieren war; erstens weil die Verkäsung eine integrierende Erscheinung in der Lebensgeschichte der Herde der echten Miliartuberkulose des Menschen darstellte, und zweitens, weil durch das Moment der Verkäsung ihrer Knötchen die echte Miliartuberkulose des Menschen von allen übrigen in Form generalisirter Knötchen auftretenden, spontan oder arteficiell sich entwickelnden Krankheiten mit Bestimmtheit abgegrenzt werden konnte. Die durch Impfung tuberkulöser Substanzen hervorgerufenen Knötchenbildungen boten nun aber nicht nur die gleiche Structur, wie die menschlichen Tuberkel dar, nicht nur waren sie auch in gleichem Grade „infectiös“ wie diese, sondern sie verfielen auch, wie ich dies auf Grund ganz specieller Prüfung dieses für die Identitäts- und Specificitätsfrage der Impftuberkulose entscheidend wichtigen Verhältnisses wiederholt hervorgehoben habe¹⁾, genau so wie die echten menschlichen Tuberkel, vom Centrum her einer regelrechten Gewebsnecrose mit nachherigem moleculären Zerfall der necrobiosirenden Elemente.

Ueber den ersten Punkt also, den wir als nothwendige Vorbedingung einer sicheren Lösung des Problems der Histogenese des menschlichen Tuberkels erkannt hatten, konnte ein Zweifel nicht bestehen: es war möglich, einen der menschlichen Tuberkulose identischen Process künstlich zu reproduciren, und das Mittel hierzu bestand in der Ueber-

¹⁾ Ueber das Verhältniss von Perlsucht und Tuberkulose. Berl. klin. Wchschr. 1880. No. 49 u. 50. — Ueber Tuberkulose. Vortrag im Verein für innere Medicin zu Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1882. No. 22. — Ueber die Wege der tuberkulösen Infection. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. IV. H. 1. — Antikritische Bemerkungen zur Tuberkulosenfrage. Deutsche med. Wochenschr. 1883. No. 14.

tragung echt tuberkulöser Substanzen. Nachdem so das Recht, die an der Impftuberkulose etwa gewonnenen Resultate auf die Histogenese des menschlichen Tuberkels zu übertragen, nachgewiesen, handelte es sich um die Ermittlung und Verwendung des in dem Gewebscomplexe des Tuberkels enthaltenen pathogenen Agens der Tuberkulose.

Nach vieljährigem vergeblichen Bemühen der berufensten Forscher war es R. Koch und, unabhängig von ihm, auch Verf.¹⁾ gelungen, dieses

¹⁾ Ohne meine Auffindung der Tuberkelbacillen mit Koch's weithinleuchtender, mit Recht des höchsten Ruhmes geniessender Entdeckung, auf eine Stufe stellen zu wollen, muss ich doch unbedingt für mich in Anspruch nehmen, unabhängig von Koch eine spezifische, bisher nicht gesehene Bacillusart als ein integrierendes Element des tuberkulösen Processes nachgewiesen, und diese Bacillusart auf anderen Wegen, als den von Koch eingeschlagenen, als die einzige und ausreichende Ursache der spezifischen Tuberkelbildung demonstriert zu haben. Wenn Marchand, bei Gelegenheit eines Referates über eine Arbeit von Malassez und Vignal (Deutsche med. Wochenschr. 1884. No. 1) unter Reproduction eines von diesen Autoren in Bezug auf meine Auffindung der Tuberkelbakterien gebrauchten Wortes: „il ne suffit pas de trouver, il faut prouver“, sagt: „dass mir wohl Niemand abstreiten könne, die echten Tuberkelbacillen gesehen zu haben, dass es aber ein Glück für mich gewesen sei, dass Koch seine Entdeckung gemacht habe, sonst würden meine Bakterien wohl das Schicksal von Klebs' *Monas tuberculosum* etc. gehabt haben“, so muss ich hierauf, zur Richtigestellung der Thatsachen im Interesse der historischen Entwicklung der Frage, bemerken, dass es doch ein himmelweiter Unterschied ist, ob man ein Ding blos „sieht“ oder zugleich seine Bedeutung erkennt und hervorhebt, wie ich dies bezüglich meiner Tuberkelbakterien gethan habe, die ich gleich in meiner ersten bez. Mittheilung (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. No. 15) als ganz spezifische, von allen übrigen Bakterien durch Form, Grösse und Anordnung, besonders aber durch ihr Verhalten zu Farbstoffen total verschiedene Mikroorganismen und in Menge und Vertheilung derart an die histologischen Producte der spezifischen Impftuberkulose, welche als das Prototyp echt tuberkulöser Erkrankung angesehen werden musste, gebunden nachwies, dass ich hieraus den Satz hatte ableiten können: „Ohne (diese) Tuberkelbakterien keine Tuberkulose, ohne Tuberkulose keine Tuberkelbakterien.“ In zahllosen weiteren Untersuchungen tuberkulöser (insbesondere auch menschlicher) und nicht tuberkulöser Substanzen, über welche ich summarisch in dem citirten Berliner Vortrag „über Tuberkulose“ berichtet habe, konnte ich die Richtigkeit dieses Satzes bestätigt finden, und schliesslich durch directe histologische Beobachtungen des tuberkulösen Infectionsvorganges (siehe Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1883. No. 42, und unten im Text) sowie durch Uebertragung von nach eigenem Verfahren gewonnenen Reinculturen (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884. No. 22) meine Tuberkelbakterien als die ausschliesslichen Erreger des tuberkulösen Processes ad oculos demonstrieren. Dass trotzdem meine Tuberkelbakterien, ohne Koch's Entdeckung, gleich dem *Monas tuberculosum* von Klebs u. A., der Vergessenheit anheimgefallen sein würden, kann ich deshalb nicht einräumen, weil meine Tuberkelbakterien von Jedem, der gewissenhaft danach in jugendfrischen Tuberkelproducten mit Hülfe des von mir angegebenen Verfahrens suchte, gefunden werden mussten, wenn anders er sich nicht das Zeugniß völliger Unvertrautheit mit derartigen Untersuchungen ausstellen wollte, während die früher als Tuberkelmikroorganismen bezeichneten Gebilde selbst von Bakterioskopikern ersten Ranges, trotz aufrichtigster Bemühung selbst nicht in den allergünstigsten Objecten (frischen

Agens in Gestalt specifischer Bacillen aufzufinden. Hatte Koch seinerseits durch seine berühmten Impfversuche mit den von ihm an der Hand eines eigenen ingeniosen Culturverfahrens gewonnenen Reinculturen dieser Bacillen den untrüglichen¹⁾ Beweis geliefert, dass die Tuberkelbacillen allein, d. h. ohne Mitwirkung der übrigen Bestandtheile tuberkulöser Substanzen echte Tuberkulose zu erzeugen im Stande sind, so hatte Verf. auf einem anderen Wege, nämlich auf dem anatomisch-histologischen Beobachtung des tuberkulösen Infectionsvorganges, den Nachweis erbracht, dass es ausschliesslich die in tuberkulösen Substanzen enthaltenen Tuberkelbacillen sind, welche den nach Uebertragung dieser Substanzen sich entwickelnden tuberkulösen Process ins Dasein rufen. Da diese letzteren Beobachtungen (welche ich zum Theil gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Arndt anstellte) zugleich als Vorstudien zu den Untersuchungen über Tuberkelhistogenese dienten, so müssen die hauptsächlichen Resultate derselben an dieser Stelle Platz finden²⁾.

Als Beobachtungsfeld wurde natürlich auch bei diesen Versuchen in erster Linie die vordere Augenkammer gewählt, welche durch Cohn-

Impftuberkeln) constatirt werden konnten. Ob nach Alledem der Satz der Herren Malassez und Vignal: „il ne suffit pas de trouver, il faut prouver“, meinen Antheil an der Entdeckung der Tuberkelbacillen, „treffend genug“, wie Marchand meint, kennzeichnet, muss ich dem Urtheil der Sachverständigen überlassen.

¹⁾ Die Ansicht von der Untrüglichkeit dieses Beweises fusste natürlich auf der Voraussetzung, dass die von Koch durch Uebertragung rein cultivirter Bacillen erhaltene Krankheit der Versuchsthiere alle Kriterien einer echten Tuberkulose dargeboten habe. Wie oben ausgeführt, konnten aber nur solche Knötchenkrankheiten als mit der menschlichen Tuberkulose gleichwerthige Krankheitsprocesse angesehen werden, deren Producte die Charaktere tuberkulöser Gewebsverkäsung an den Tag legten. Da Koch in der ersten Darlegung seiner Experimente anzugeben vergessen hatte, wie sich seine Bacillustuberkel mikroskopisch hinsichtlich der Verkäsung verhielten, so hätten Zweifel an der absoluten Beweiskraft seiner Experimente aufkommen können, wenn nicht, wie ich, um diesen auf den Koch'schen Versuchen lastenden Einwurf zu beseitigen, hervorhob (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VI. H. 1. S. 1 u. 2) indirect nachzuweisen gewesen wäre, dass Koch wirklich die echten, die verkäsenden Impftuberkel durch seine Bacillusreinculturen erzeugt habe. Auch in seiner ausführlichen Mittheilung (Mittheil. a. d. Kaiserl. Gesundheits-Amt. II.) erwähnt Koch Nichts in Betreff der Verkäsung seiner Bacillusknötchen, ist vielmehr mit Bezug auf meine dahin zielende Bemerkung der Ansicht, dass er von seinem ätiologischen Standpunkt aus nicht nöthig habe, einen von der Aetiologie so weit abliegenden Vorgang, wie die Verkäsung der tuberkulösen Gewebe zu berücksichtigen. Ich muss dem gegenüber darauf beharren, dass die Tuberkelbacillen nur dadurch als Erreger des tuberkulösen Processes mit Sicherheit legitimirt werden konnten, dass auch die Erscheinung der tuberkulösen Gewebsverkäsung an den nach ihrer Uebertragung entstehenden knötchenförmigen Producten histologisch nachgewiesen wurde.

²⁾ Dieselben sind bereits in ziemlich ausführlicher Darstellung im Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1883, No. 42, mitgetheilt; die erläuternden Abbildungen sind jedoch erst dieser Arbeit beigegeben.

heim's und Salomonsen's bekannte Experimente¹⁾ zu dem classischen Terrain für Tuberkelimpfungen erhoben worden war. Mehr noch als bei den früheren Versuchen, welche einfach der Erzeugung der Tuberkulose gewidmet waren, kam es bei diesen, auf die Erforschung der Entwicklungsvorgänge der Tuberkelbildung gerichteten Untersuchungen darauf an, jede Complication des tuberkulösen Processes mit anderweitigen pathologischen Vorgängen zu vermeiden, oder wenigstens auf das denkbar geringste Maass zu beschränken: strengste Handhabung der aseptischen Operationsmethode, Arbeiten mit ganz scharfen Instrumenten, Benutzung absolut frischen, d. h. dem lebenden resp. soeben getödteten Thiere entnommenen, oder fäulnissbakterienfreien menschlichen (dem Lebenden exstirpirt oder ganz frischen Leichen entstammend) Impfmateri- als, Chloroformirung der Thiere, um die Operation möglichst schnell und ohne Störung durch zuckende etc. Bewegungen derselben zu vollenden, fleissiges Einträufeln von (pilzfreien!) Lösungen von Atropin (0,1 : 10) in die operirten Augen — waren hier unumgänglich nothwendige Vorkehrungen. Importirte man bei Einhaltung dieser Cautelen gleich grosse und gleich bacillenreiche, demselben Organ desselben Thieres entstammende Stückchen an die gleiche Stelle der vorderen Augenkammer von Kaninchen, so entwickelten sich danach in allen operirten Augen genau die gleichen pathologischen Erscheinungen, und zwar mit einer solchen Gleichmässigkeit des zeitlichen und örtlichen Auftretens, dass die Augen der verschiedenen, in derselben Sitzung geimpften, Thiere sich, von ganz unwesentlichen Abweichungen in der Localisation der krankhaften Veränderungen abgesehen, hinsichtlich der letzteren, nach gleicher Versuchsdauer, nicht nur makroskopisch, sondern auch mikroskopisch eines wie das andere verhielten²⁾. Diese grosse Gleichmässigkeit der Wirkung gewährte nun, wie ersichtlich, die gewünschte Möglichkeit, durch genaue anatomisch-histologische Exploration der, in kurzen aufeinanderfolgenden Zwischenräumen exstirpirten, inficirten Bulbi quasi directe fortlaufende Beobachtungen über die Entwicklungsweise des tuberkulösen Processes anzustellen, und zwar zunächst über die zeitlichen und räumlichen Beziehungen der Tuberkelbacillen zu der Tuberkelentwicklung. Zu diesem Zwecke wurden die exstirpirten Bulbi in der ersten Zeit einfach in absolutem Alkohol gehärtet, erstens weil diese Behandlungsweise allein die

¹⁾ Sitzungsberichte der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur. 13. Juli 1877.

²⁾ Da zu diesen Versuchen Thiere der verschiedensten Körperconstitution: gross und klein, kräftig und schwächlich, fett und mager, alt und jung beliebig verwendet wurden, so zeigt sich hieraus, dass die individuelle Disposition auf die Entwicklung des tuberkulösen Processes, soweit derselbe durch mit voller Virulenz begabte, in grosser Zahl auf einmal die Gewebe invadirende Tuberkelbacillen ins Leben gerufen wird, nicht den allergeringsten Einfluss besitzt.

Anwendung der Kalimethode gestattete, und weil auch die positive Bacillenfärbung nach Koch (Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. II. S. 8), gut und sicher nur an Alkoholpräparaten gelingen sollte. Da sich jedoch später herausstellte, dass die Bacillentionction an Geweben, welche, bevor sie in Alkohol kommen, 8—14 Tage in Müller'scher Lösung conservirt sind, mindestens ebenso trefflich zu bewirken ist¹⁾, wie an reinen Alkoholpräparaten, und da die Vorbehandlung in Müller'scher Lösung den für die Herstellung guter Schnitte nicht hoch genug anzuschlagenden Vortheil mit sich brachte, dass keine Schrumpfung der Gewebe bei der Nachhärtung in Alkohol eintrat (welche Schrumpfwirkung bei so wasserreichen und zarten Geweben, wie es die vorderen Augenhäute sind, sich besonders empfindlich geltend macht), so wurde in der Folgezeit die reine Alkoholhärtung zu Gunsten der erwähnten Vorbereitung in Liquor Mülleri + Alkohol ganz aufgegeben, oder nur noch gelegentlich zur Controle benutzt. Die Untersuchung der Schnitte geschah vorzugsweise nach dem Ehrlich'schen Verfahren, doch wurde (an Alkoholpräparaten) auch meine Kalimethode²⁾, sowie die von mir er-

¹⁾ Allerdings eignen sich Müller's Lösungspräparate gut nur zu blauen Bacillentionctionen, weil die Fuchsinfarbe an denselben oft fast ebenso fest haftet, wie an Chromsäurepräparaten (siehe unten), sodass die Entfärbung durch NO_2 oder ClH nicht oder nur unvollständig gelingt. Als Nachfärbungsmittel ist hier Carminborax dem Bismarckbraun vorzuziehen. — Eine kurze Notiz, dass das Liegen in Müller'scher Lösung der nachträglichen Bacillenfärbung nichts schade, findet sich bereits bei Schuchardt und Krause, Fortschr. d. Med. 1883, S. 281; in einer speciellen Mittheilung hat, wie ich nachträglich ersehen, Veraguth (Berl. klin. Wochenschr. 1883) auf diese Thatsache hingewiesen.

²⁾ Wenn auch durch die Kaliwirkung die Gewebsstructur in hohem Grade aufgehellt wird, so bleibt doch gerade bei normalem Gewebe noch soviel Gewebszeichnung sichtbar, dass eine Orientirung leicht möglich ist. Junge neugebildete Zellherde, z. B. junge Tuberkel, in denen das ursprüngliche Gewebe ganz oder fast ganz zu Grunde gegangen ist, werden allerdings fast bis zur Unsichtbarkeit durchsichtig gemacht resp. aufgelöst; gerade hierdurch lässt sich aber schon mit Hülfe der einfachen Kalimethode feststellen, ob vorhandene Bacillen innerhalb histologisch integren oder zellig, insonderheit tuberkulös veränderten Gewebes sitzen. Eine directe Combination der Kalimethode mit der Anilinfärbung, wie ich sie seiner Zeit für Deckglaspräparate empfohlen hatte (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882. No. 25) lässt sich natürlich für Schnittpräparate nicht anwenden, weil, wenn man die Schnittpräparate vor oder nach der Kalibehandlung färbt, resp. zu färben versucht, im ersteren Fall durch die chemische Wirkung der Farbstofflösung das Gewebe in der Weise verändert wird, dass es durch die nachträgliche Kalibehandlung keine genügende Aufhellung mehr erfährt, wohl aber ein Undeutlichwerden der Structurcontouren und ein Abblassen der Färbung danach eintritt, sodass also der betreffende Schnitt weder zur Erkennung der Bacillen, noch zur histologischen Untersuchung geeignet ist, im anderen Falle man das Kali aus dem Schnitte verdrängt, also das die Bacillen sichtbar machende Moment ganz oder theilweise aufhebt. [Wenn Weigert bei seiner Polemik gegen mein combinirtes Kaliverfahren (Deutsche med. Wochenschr. 1883. No. 29) von der Ansicht ausging, dass ich dasselbe auch

probte Darstellung der Tuberkelbacillen mittelst gewöhnlicher Anilinfärbungen (vergl. des Verf.'s: Beiträge zur Darstellungsmethode der Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie. Bd. I. H. 1. 1884) zur Untersuchung herangezogen. Die Resultate nun, die Arndt und ich aus zahlreichen derartigen Versuchsserien als constantes Ergebniss erhielten, waren folgende:

In den Vordergrund zu stellen ist die Thatsache, dass sich nach Uebertragung tuberkelbacillenhaltiger tuberkulöser Gewebe, gleichviel ob vom Menschen oder vom Thiere stammend, mit unvermeidlicher Consequenz eine echte Tuberkulose des inficirten Bulbus und event. auch des Gesamtkörpers entwickelte, während im Falle des verimpfte Gewebsstückchen keine Tuberkelbacillen enthielt, jede Tuberkulose ausnahmslos ausblieb. Eine scheinbare, und sie in ihrer wahren Bedeutung nur bestätigende Ausnahme von letzterer Regel machten nur die Fälle,

für Schnittpräparate empfohlen habe, so ging daraus hervor, dass sich dieser sonst so gewissenhafte Forscher, dessen hervorragende Verdienste, namentlich um die Färbungstechnik, ich jeder Zeit freudig anerkannt habe, sich mit meiner Methode weder practisch noch selbst theoretisch besonders eingehend beschäftigt haben konnte, und es konnte mir daher nicht verdacht werden, dass ich mich gegen seine Kritik dieser Methode auflehnte (Deutsche med. Wochenschr. 1883. No. 27, 29, 31). Dass es mir zu keiner Zeit in den Sinn gekommen ist, mein Nachweisungsverfahren an Zuverlässigkeit über oder selbst neben das Koch-Ehrlich'sche Verfahren zu stellen, will ich, um Missverständnissen zu begegnen, hier nochmals ganz speciell betonen; gegen unberechtigte Angriffe aber musste ich es schützen. Inwieweit ich das Verfahren noch jetzt, wo durch die Schnelfärbung in erwärmter Ehrlich'scher Lösung das Hauptmotiv seiner damaligen Empfehlung — die Schnelligkeit der Ausführung — fast gegenstandslos geworden ist, anwende, habe ich in Behrens' Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, I. c., angegeben.] Dagegen lässt sich indirect eine Combination der Kalimethode mit der Anilinfärbung der Gewebe bewerkstelligen, wenn man von 3 aufeinanderfolgenden Schnitten der Mikrotomserie den mittelsten der Anilintinction, die beiden äusseren der Kalibehandlung unterwirft; liefern dann beide Kalipräparate hinsichtlich der Vertheilung und Menge der Bacillen das gleiche Bild (und dies ist meist der Fall), so ist dieselbe Anordnung der Bacillen auch bei dem mittleren Schnitte anzunehmen, der dann seinerseits, falls die Anilinfärbung nur 5—10 Minuten bei Zimmertemperatur vorgenommen wird, zwar absolut nichts von den Tuberkelbacillen zeigt, wohl aber über das Mitvorhandensein etwaiger andersartiger Bakterien, und besonders über das histologische Verhalten des Gewebes an den von den Tuberkelbacillen invadirten Strecken Aufschluss giebt. Uebrigens kann man auch durch wiederholtes Zufließenlassen einer Flemming'schen Safraninlösung (welche sich verhältnissmässig gut mit der starken Kalisolution verträgt) unter das Deckgläschen an dem kalisirten Schnitte selbst entscheiden, ob das Gewebe an Stelle vorhandener Bacilleninvasion normal oder zellig. resp. tuberkulös erkrankt ist. Die Bacillen verschwinden bei eintretender Gewebsfärbung natürlich ebenfalls, aber man erhält dann doch unmittelbare Kenntniss von der histologischen Beschaffenheit der von ihnen eingenommenen Gewebsterritorien. — Auf alle diese Weisen habe ich vielfach manipulirt und die wichtigsten der unten zu verzeichnenden Resultate über die Beziehung der Tuberkelbacillen zur Tuberkelbildung auch mit ihrer Hülfe festgestellt.

in denen, obwohl bei bakterioskopischer Untersuchung (nach Ehrlich's Verfahren) des zur Impfung verwendeten Materials keine Bacillen nachgewiesen werden konnten, trotzdem legitime Impftuberkulose nach der Uebertragung auftrat. In diesen Fällen aber liess sich jedesmal constatiren, dass innerhalb des in der Vorderkammer befindlichen Impfstückchens eine massenhafte Entwicklung von Tuberkelbacillen, und zwar nur dieser und keiner anderen Mikroorganismen stattgefunden hatte, eine Entwicklung, die hiernach wohl nur von vereinzelter, im Impfmateriel vorhandenen, aber bei der mikroskopischen Untersuchung übersehenen Bacillen oder deren bakterioskopisch nicht nachweisbaren Dauerformen (Sporen) ausgegangen sein konnte¹⁾. Schon hieraus ging hervor, dass die Entwicklung des tuberkulösen Processes mit Nothwendigkeit an die Gegenwart von Tuberkelbacillen gebunden war, dass ohne Tuberkelbacillen keine Tuberkulose erzeugt werden konnte. Freilich hätte gegen diese Schlussfolgerung der Einwand erhoben werden können, dass es doch keineswegs erwiesen sei, dass nur durch tuberkulöse Substanzen sich die Tuberkulose reproduciren lasse, es stehe vielmehr fest, dass, zuweilen wenigstens, auch nach Uebertragung nichttuberkulöser Stoffe Tuberkulose auftrate, und es sei doch durchaus fraglich, oder mindestens unerwiesen, dass auch in diesen Fällen die Entwicklung des tuberkulösen Processes von der Entwicklung von Tuberkelbacillen abhängt. Diesem Einwand war jedoch zu begegnen durch den Hinweis, dass, wenn man unter den nöthigen Vorsichtsmassregeln operirte, bei Kaninchen niemals durch irgend welchen anderen Eingriff, durch irgend welche andere Schädlichkeit, als eben ausschliesslich durch Uebertragung tuberkulöser Stoffe künstlich eine echte Tuberkulose ins Leben zu rufen war: die Controlversuche Cohnheim's und Salomonsen's²⁾, besonders aber die von Verf. im weitesten Umfang ausgeführte Controluntersuchung³⁾, der später eine allerdings viel weniger ausgedehnte Sei-

¹⁾ Von den ausserdem noch in Betracht kommenden Möglichkeiten der Entstehung der Tuberkelbacillenvegetation in den vor der Uebertragung anscheinend bacillenfreien Impfstückchen, nämlich erstens der generatio aequivoca, zweitens der Entwicklung aus andersartigen Bakterien, und drittens der Genese aus nachträglich (aus der Luft, mit den Instrumenten etc.) hineingelangten Tuberkelbacillenkeimen, — von diesen drei Möglichkeiten, sage ich, dürfen wir die erstgenannte gegenwärtig füglich wohl ausser Acht lassen, die zweite widerlegt sich, unseres Erachtens, durch den Nachweis des Nichtvorhandenseins andersartiger Bakterien neben den Tuberkelbacillen, die dritte, für unsere Experimente wenigstens, durch den Umstand, dass ich bei meinen zahllosen, unter den nöthigen Cautelen angestellten Controlversuchen mit nicht tuberkulösen Substanzen, auch nicht ein einziges Mal eine Entwicklung von Tuberkelbacillen innerhalb der Impfstoffe beobachtet habe.

²⁾ Aftryk fra Nord. Med. Arkiv. XI. 1879.

³⁾ Mitgetheilt in den Aufsätzen: Ueber das Verhältniss von Perlsucht und Tuberkulose. I. c., und: Ueber Tuberkulose, I. c.

tens Watson Cheyne's¹⁾ folgte, hatten dies mit voller Sicherheit festgestellt. Die gegenheiligen Angaben über die Erzeugung von echter Tuberkulose durch nichttuberkulöse Producte mussten daher auf Fehlerquellen zurückgeführt werden und es war gewiss das Nächstliegende, anzunehmen, dass in der That das Auftreten der Tuberkulose in den betreffenden Fällen bedingt war durch eine zufällige künstliche oder spontane Infection mit Tuberkelbacillen²⁾.

Der unmittelbare Beweis, dass es wirklich ausschliesslich die in tuberkulösen Substanzen enthaltenen Tuberkelbacillen sind, welche als Erreger des tuberkulösen Processes fungiren, wurde jedoch, Seitens unserer Versuche, erst durch die Ergebnisse der histologischen Exploration der, in kurz aufeinander folgenden Zeiträumen den lebenden Thieren exstirpirten, inficirten Bulbi und der secundär erkrankten Organe erbracht.

Was zunächst die Vorgänge an der Pforte der tuberkulösen Infection und den primär ergriffenen Geweben betrifft, so war in den ersten Tagen, abgesehen von den an den Operationsact sich direct anschliessenden histologischen Processen, welche die Vernarbung der Hornhautwunde und die Abkapselung des eingeführten Fremdkörpers einleiteten, in den präexistirenden Geweben nicht die geringste Veränderung wahrzunehmen; wohl aber machte sich innerhalb des, von Wanderzellen in stetig zunehmender Zahl durchsetzten und zuweilen theilweise, vom Centrum her, dem Kernschwund³⁾ verfallenden Impfstückchens eine schon vom 2. Tage ab deutlich hervortretende, mit jedem nächsten Tage profuser sich entfaltende Vermehrung der eingeschlossenen Bacillen bemerklich, welche den Ausgangspunkt aller weiteren Erscheinungen bildete.

¹⁾ Fortschritte der Medicin. 1883. S. 241, und The Practitioner. April 1883.

²⁾ Diese Annahme wird bestätigt durch die Thatsache, dass Watson Cheyne (l. c.), welcher Gelegenheit hatte, die Organe einiger der nach, von Toussaint mit nichttuberkulösen, mikrococcenhaltigen Stoffen ausgeführten Impfungen tuberkulös gewordenen Thiere zu untersuchen, in den Tuberkelherden derselben ausnahmslos die echten Tuberkelbacillen, dagegen keine Mikrococcen nachzuweisen im Stande war.

³⁾ Es ist wiederholt, theils vom Verf. (Zur Lehre von der sogen. Organisation der Thromben etc. Virchow's Archiv. Bd. 78), theils von anderen Beobachtern (Köbner, Virchow's Archiv. Bd. 88, und E. Marchand, Virchow's Archiv. Bd. 93) hervorgehoben worden, dass der von Weigert und seinen Schülern vertretene Satz, wonach die Kerne ausgeschnittener Gewebstheile durch ein längeres Verweilen in serösen Höhlen lebender Thiere ihre Tinctionsfähigkeit einbüssen, keine allgemeine und durchgreifende Gültigkeit besitzt. Ich habe zuweilen noch nach 14 Tagen an den Kernen der Epithelien und Glomeruli von übertragenen Nierenstückchen eine so schöne Kernfärbung beobachten können, dass man eher an ein Fortleben, als an ein Absterben der zelligen Elemente der transplantierten Gewebsfragmente zu glauben versucht war. An Leichengewebe erlischt allerdings, unter den genannten Verhältnissen, die Färbbarkeit der Kerne meist viel früher und vollständiger.

Von dieser primären Ansiedlungs- und Brutstätte aus durchsetzten und durchwucherten nämlich die neugebildeten Bacillen zunächst die junge Granulationskapsel im Umfang des incorporirten Fremdkörpers; von hier aus drangen sie, nachdem sie in erstaunlicher Massenhaftigkeit innerhalb dieser jungen Gewebsformation sich angehäuften, in das angrenzende Iris- und Hornhautgewebe (in letzteres auf der Bahn der, die corneale Schnittwunde verschliessenden, jungen Narbe) ein (vergl. hierzu Fig. 3). Am 5. Tage bereits waren verstreute Exemplare von Tuberkelbacillen in den der Impfstelle nächstgelegenen Abschnitten der beiden genannten Membranen, theils frei in der Intercellularsubstanz, theils innerhalb der fixen Gewebszellen lagernd, nachzuweisen, ohne dass die histologische Textur der invadirten Bezirke auch nur die geringste Abweichung von der Norm zu erkennen gab (vergl. Figg. 3 und 4). Feinkörnige Massen irgend welcher Art¹⁾ oder sonst welche andere, morphologisch erkennbare, den präexistirenden Geweben fremde Dinge waren ausser den Tuberkelbacillen nirgends im Bereiche des Untersuchungsgebietes in der Horn- und Regenbogenhaut zu entdecken. Am 6. Tage sah man schon sehr zahlreiche Bacillen in Cornea und Iris, deren histologische Struktur auch jetzt dabei fast durchweg unverändert sich zeigte; nur an einzelnen Stellen, und zwar stets nur an solchen, wo die Bacillen in dichteren Haufen gruppirt liegen, traten innerhalb der von diesen Haufen besetzten Gewebsbezirke neugebildete Zellen auf, welche nicht den Charakter farbloser Blut- und Lymphkörperchen, sondern den Habitus epithelioider Zellen besaßen (vergl. Fig. 3 und 4 bei Beg. T.). Auch in diesen Zellansammlungen waren ausser den Tuberkelbacillen bei Anwendung sämtlicher der oben genannten Untersuchungsmethoden keinerlei anderweitige corpusculäre Elemente innerhalb des im Erkrankten begriffenen Gewebsterritoriums zu erblicken. Immer zahlreicher wurde nun mit jedem nächsten Tag die Schaar der eindringenden Parasiten; unaufhaltsam occupirten sie von Tag zu Tag grössere Strecken der vorderen Augenmembranen, besonders der Regenbogenhaut; je näher der Impfstelle, desto dichter, je entfernter von derselben, desto spärlicher lagen sie. Wie anfänglich, so drangen auch bei ihrer weiteren Verbreitung die Bacillen frei, d. h. nicht in Wanderzellen eingeschlossen, in die Gewebe, theils in der Intercellularsubstanz, theils

¹⁾ Bekanntlich hatte Klebs (Arch. f. experim. Path. XVII. 1. u. 2. Heft) in Bemängelung der absoluten Beweiskraft der Koch'schen Experimente die Ansicht ausgesprochen, dass sich „feinkörnige Mikroccoen“ sowohl in den Eiweissculturen (auch in denen Koch's), als auch in den jüngsten Formen des Impftuberkels vorfinden, und dass demnach als unentschieden zu betrachten sei, welche der beiden Bakterienformen, die feinkörnigen Mikroccoen, oder die Bacillen, als die eigentlich wirksamen tuberkelerzeugenden Mikroorganismen angesehen werden müssten (Koch's Entgegnung auf diesen Einwand von Klebs siehe Mitth. a. d. Kais. Ges.-Amt. II. S. 54).

in den fixen Gewebszellen haften bleibend, hinein¹⁾. Während den spärlichen Bacillenansammlungen entsprechend das Gewebe keine histologischen Veränderungen darbot, traten, je näher der Impfstelle, beginnende Tuberkel in Form epithelioider Zellansammlungen und weiterhin alle Uebergangsformen zu typischen, theils Wagner-Schüppel'schen Epithelioid-, theils Virchow'schen Lymphoidzellentuberkeln gleichenden Miliartuberkeln hervor (vergl. Fig. 5). Stets befanden sich alle diese Tuberkelformationen auf dem Boden herdförmiger Tuberkelbacilluswucherungen, welche auch zu dieser Zeit vollständig frei sind von jeder Zumischung von anderweitigen, dem Organismus fremdartigen körperlichen Substanzen; niemals zeigte sich auch nur ein Tuberkelchen auf bacillenfreiem oder bacillenarmem Gewebsgrunde, sondern es entsprach sogar immer Umfang und Zellenreichthum der sich entwickelnden Tuberkelbildungen dem Umfang und dem Stäbchenreichthum der bacillären Parasitennester (vergl. Fig. 5). In dieser Weise sich entwickelnd und fortschreitend, verbreitete sich allmählig der tuberkulöse Process weiter und weiter, bis am 10.—14. Tage der makroskopisch sichtbare Effect der disseminirten Iris- resp. Iris- und Hornhauttuberkulose ausbrach.

Völlig conform den soeben geschilderten Erscheinungen an der Pforte der Infection, entwickelte sich, nach meinen Beobachtungen, der

¹⁾ Es liegen hier zum Theil ganz analoge Verhältnisse vor, wie bei der Resorption todter corpusculärer Elemente. Auch der in die vordere Augenkammer von Kaninchen importirte Zinnober dringt, falls die Einführung desselben, wie dies in meinen diesbezüglichen Versuchen der Fall war, keinerlei entzündliche Reaction hervorruft (vergl. des Verf.'s Mittheilung: Experimentelle Untersuchungen zur Entzündungs- und Mykosenlehre. v. Gräfe's Archiv. Bd. 29. 3. S. 127ff.), als freier Farbstoff in das Parenchym der Iris ein, sich theils in der Intercellularsubstanz, theils in den fixen Stromazellen ablagernd. Tritt in Folge der Zinnoberinjection eine entzündliche Reizung der Iris auf, so findet sich, wie die Experimente von Brugsch (v. Gräfe's Archiv. Bd. 23. 3. S. 255ff.) gelehrt haben, der in die Iris eindringende Zinnober auch innerhalb von Wanderzellen, gleichwie auch die Tuberkelbacillen, wenn in den späteren Stadien der tuberkulösen Infection eine Leukocyteninfiltration der Iris (resp. der Cornea) sich ausbildet (s. unten), oder wenn, ungehöriger Weise, sich gleich Anfangs eine diffuse Iritis (resp. Keratitis) einstellt, im Inneren von Wanderzellen (Eiterkörperchen) angetroffen werden können, wenngleich dies, wie später noch mehrfach bei der Schilderung der histologischen Entwicklungsvorgänge Erwähnung finden wird, im Ganzen ein seltenes, mehr ausnahmsweises Vorkommniß bildet. Die Annahme Koch's (Mitth. a. d. Kais. Gesundh.-Amt. II. S. 20), „dass die Bacillen ursprünglich durch Wanderzellen verschleppt und dadurch ihre Vertheilung im Gewebe bedingt wird“, eine Annahme, zu deren Gunsten sich schon früher Babes (Pester med.-chir. Presse. 1883. No. 38, ref. in Allg. med. Centralztg.), wenn auch nicht so exclusiv wie Koch, ausgesprochen, findet daher in unseren Beobachtungen keine directe Stütze, wenn auch das gelegentliche Vorkommen dieses Verbreitungsmodus nicht dadurch widerlegt wird. — Ausser der mechanischen Fortbewegung durch den Saftstrom spielt natürlich bei der Verbreitung der lebenden Tuberkelbacillen in Iris und Cornea die selbstständige Wachsthumsbewegung der parasitären Gebilde eine wesentliche Rolle.

tuberkulöse Process in den entfernt von der Infectionsstelle gelegenen Organen. In den Lymphdrüsen der Ohrwurzel und des Unterkiefers — der nächsten Etappe der Infection — gelang es wiederholt, noch vor dem Auftreten makroskopischer Tuberkel in den Follikeln der Lymphdrüsen innerhalb der zunächst histologisch noch unveränderten Textur vereinzelte Tuberkelbacillen, und später, um Nester solcher, Ansammlungen von epithelioiden Zellen zu erblicken, welche Zellansammlungen sich, wie die Untersuchung fernerer Stadien der Lymphdrüsenerkrankung ergab, zu typischen Tuberkeln fortentwickelten; und analoge Beobachtungen glückten auch an fast allen in dritter Linie — von der Blutbahn her — inficirten Organen. Besonders schön und klar liessen sich die Beziehungen der Tuberkelbacillen zur „metastatischen“ Tuberkelbildung an den Nieren verfolgen. Wählte man den richtigen Zeitpunkt (in meinen Versuchen ca. Anfang der 5. Woche post inoculationem), so gewahrte man innerhalb des makroskopisch unverändert erscheinenden Nierenparenchyms mehr oder minder zahlreiche Glomeruli, deren Schlingen vereinzelte oder zahlreiche, zuweilen sogar ganz massenhafte Tuberkelbacillen beherbergten, sodass der betreffende Gefässknäuel geradezu wie mit Bacillen injicirt erschien. Ausser den Glomerulis waren es Strecken gewundener Harnkanälchen, in deren Epithelien solche primären Bacillensiedlungen¹⁾ bemerkt wurden. Indem an solchen Stellen initialer Haftung die Bacillen sich vermehrten, und dann allmähig in die angrenzenden Parenchymzonen übertraten um daselbst von Neuem zu proliferiren, gruppirteten sich um die wuchernden Parasiten herum, successive die zelligen Componenten des metastatischen Nierentuberkels.

Aus der Summe dieser soeben im Zusammenhang mitgetheilten Beobachtungsthatfachen unserer Experimente mit tuberkulösen und mit nicht-tuberkulösen Substanzen, liess sich nun wohl eben kein anderer Schluss ableiten, als der, dass ausschliesslich die Tuberkelbacillen den tuberkulösen Process zu erzeugen im Stande sind und dass sie diesen Process auch jedesmal erzeugen, wenn sie in den lebenden Geweben zur Wucherung gelangen²⁾.

¹⁾ Ob die Bacillen in die Nierenepithelien von den anliegenden Capillaren aus, oder mittelst des Harnstroms, in welchen letzteren sie von den Glomerulis aus hineingelangen können, eindringen, habe ich zunächst nicht sicher zu entscheiden vermocht; wahrscheinlich finden beide Modi der Penetration statt.

²⁾ Hätte man gegen diese Schlussfolge den Einwand erheben wollen, dass den aus den inficirenden tuberkulösen Substanzen in den inficirten Organismus hineingelangenden Tuberkelbacillen anderweitige pathogene Substanzen aus dem Impfmateriale anhaften könnten, welche das eigentlich wirksame Princip der tuberkulösen Infection enthielten, während die Bacillen nur eine constante Begleiterscheinung dieser Infection darstellten, so wäre darauf, wie ich dies bereits in der vorläufigen Mittheilung ausgesprochen, zu erwidern gewesen, dass unseren Beobachtungen zu-

Sonach war also auch der zur befriedigenden Lösung des Problems der Tuberkelhistogenese gestellten Forderung, das den tuberkulösen Process auslösende oder vielmehr zunächst einleitende Agens in Form eines spezifisch-morphologischen Elements zu ermitteln und zu verwerthen, genügt, und damit begründete Aussicht vorhanden, das erstrebte Ziel zu erreichen, besonders seitdem uns durch Strassburger's, Flemming's u. A. epochemachende Untersuchungen über die sog. indirecte Kerntheilung die Möglichkeit gegeben war, die ersten Anfänge einzelner histologischer Veränderungen innerhalb von Zellen genauer festzustellen.

Es verstand sich von selbst, dass der Process, um dessen Klärung es sich handelte, zunächst an möglichst einfach structurirten, insbesondere von präformirten epithelialen Elementen, deren Vorhandensein die Beobachtungen über die Bildungsweise der sog. Epithelioidzellen des Tuberkels erschweren musste, freien Organen zu studiren war. Als solche Organe boten sich wie von selbst Hornhaut und Regenbogenhaut albinotischer¹⁾ Kaninchen dar, Organe, welche zugleich eine makroskopische Beobachtung des Verlaufs der Tuberkelentwicklung gestatteten, und an welchen mir dieser Verlauf auch histologisch, bis auf die Herkunft und Entstehungsweise der Tuberkelzellen, welche zu erforschen eben noch erübrigte, durch frühere Untersuchungen genau bekannt war. Wie ich gleich im Voraus erwähnen will, haben die in Folgendem genauer darzulegenden Studien über die Histogenese des Impftuberkels der Iris und Cornea zu völlig sicheren und abschliessenden Ergebnissen geführt, und ich darf dem hinzufügen, dass die entsprechenden Untersuchungen an den verschiedensten anderen Organen ergeben haben, dass die histogenetischen Bildungsgesetze des Iris- und Corneatuberkels auch für alle übrigen Organe Gültigkeit besitzen, nur dass bei den, mit prä-

folge, dieser hypothetische extracelluläre Infectionsstoff derart an die Bacillen hätte gebunden sein müssen, dass er nur mit ihnen und durch sie zur Wirksamkeit gelangte. Ich fügte dem hinzu, dass es keiner Auseinandersetzung bedürfe, dass dieser, für uns hiernach gegenstandslose Einwand ebenfalls geltend gemacht werden könnte gegen die Beweiskraft der Uebertragungsversuche mit künstlich gezüchteten Bacillen, weil ebenso leicht, wie innerhalb des lebenden Thierkörpers der hypothetische Infectionsstoff auch auf den Eiweissculturen den sich vermehrenden Bacillen sich anhängen und sich mit ihnen in infinitum vermehren könnte.

¹⁾ Weit weniger geeignet erwies sich die pigmentirte Kanincheniris, weil das braune bis schwarze Pigment die Auffindung vereinzelter Bacillen beeinträchtigt oder verhindert; andererseits bot die pigmenthaltige Iris den Vortheil, dass die Zellpigmentirung a priori mit als ein Mittel der Unterscheidung dienen konnte zwischen etwaigen Abkömmlingen fixer oder mobiler Zellen, da letztere, soviel ich gesehen, innerhalb der Iris kein oder höchstens minimale Mengen Irispigment aufnehmen, mithin also der stärkere Pigmentgehalt einer fraglichen Zelle als ein Hinweis ihrer Abstammung von einer fixen Stromazelle gelten durfte. Es wurden aus diesem Grunde zur Controle vielfach auch gefärbte Regenbogenhäute zu den Versuchen verwandt.

formirten epithelialen Elementen versehenen Organen diese epithelialen Elemente in constanter und ganz hervorragender Weise an der Bildung der Tuberkelzellen betheiligt sind.

A. Die Histogenese des Iristuberkels.

Wir besprechen zunächst die histologische Bildungsgeschichte des Iristuberkels, weil sich an der Iris die Entwicklungsgesetze der Tuberkelbildung am leichtesten und übersichtlichsten zur Anschauung bringen lassen. Ich erspare es dem Leser, das gesammte Detail der zahlreichen Versuchsreihen, welche zum Zweck der Lösung der vorliegenden Aufgabe angestellt wurden, zu schildern; ich beschränke mich vielmehr darauf, hier, wie auch an den übrigen Abschnitten der Arbeit, eine zusammenfassende Darstellung der einschlägigen Versuche und Beobachtungen zu geben ¹⁾.

Bei den Versuchen wurde in der Weise verfahren, dass stets eine grössere Zahl (8—10) Kaninchen — wie gesagt zum weitaus grössten Theil Albinos — in beiden Vorderkammern, nach dem in der Einleitung angegebenen Modus procedendi, mit tuberkulösen Substanzen geimpft wurden. Man erhielt hiernach für jede Versuchsserie 16—20 Bulbi, in welchen sich der tuberkulöse Process in der Iris ohne Complication und völlig gleichartig abwickelte. Die inficirten Bulbi wurden vom 5. Tage ab (früher waren, den obigen Erfahrungen zu Folge, spezifische histologische Veränderungen nicht zu erwarten) in 6—12—24 Stunden den lebenden chloroformirten Thieren enucleirt und sofort oder nach schleunig ausgeführten Einschnitten in Vorderkammer- und Glaskörperraum in die Conservirungsflüssigkeiten (absoluter Alkohol oder Müller'sche Lösung oder Chromsäure 0,2proc. resp. Pikrinsäure concentrirt) geworfen. Vielfach wurden auch zu gleicher Zeit 2 oder 3 Bulbi exstirpirt und je 1 davon in je eine der genannten Härtingsflüssigkeiten übertragen, um die Vortheile resp. Nachtheile, welche bekanntlich jede derselben den anderen gegenüber darbietet, zu combiniren resp. auszugleichen. Unter den benutzten 3 Härtingsverfahren haben sich mir die Chromsäure- (resp. Pikrinsäure-) Behandlung als die souveränen Hilfsmittel erwiesen, indem es mir allein an der Hand dieser Methoden gelungen ist, typische karyokinetische Figuren [Mitosen, Flemming²⁾] in den in der Bildung begriffenen Tuberkeln nachzuweisen. Vorher hatte ich diese Figuren vergeblich nicht nur an Liquor-Mülleri-³⁾ und reinen Alkoholpräparaten,

¹⁾ Am Schlusse des Ganzen soll ein kurzer Auszug aus den Untersuchungsprotokollen geliefert werden.

²⁾ Flemming, Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung. Leipzig, Vogel, 1882. S. 77 und 376; ferner: Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 23. 2. H. S. 150; Mitosis (abgekürzt für Karyomitosis) von μέτος, Faden.

³⁾ An Müllers-Lösung-Präparaten war die Auffindung der Mitosen auch am

sondern auch an frisch zerzupften und mit essigsauren Anilinfarbstoffen [Methode Mayzel¹⁾] oder Methylgrün-Kochsalz [Methode nach J. Arnold²⁾] behandelten³⁾ Tuberkeln gesucht. Auch die Chromsäuremethode welche, von Mayzel zuerst behufs Fixirung des Kerntheilungsfiguren angewendet, von Flemming, dem grössten Kenner der Mitosenbildung im Bereiche der Thiergewebe, jeder Zeit (neben der Pikrinsäure) als das beste Conservierungsmittel der Kerntheilungsbilder empfohlen worden ist, führte mich erst nach vielen Misserfolgen zu gesicherten Resultaten. An den in toto, ohne oder nach vorheriger Eröffnung der vorderen Kammer und des Glaskörpers, in die Chromsäure- (resp. Pikrinsäure-) Lösung eingelegten Bulbis bekam ich zwar gelegentlich am Rande noch nicht scharf begrenzter Tuberkelformationen vereinzelt karyokinetische Figuren zu Gesicht, ein bestimmter Schluss liess sich jedoch aus so vereinzelt und inconstanten Erscheinungen nicht ziehen. Erst als ich mit einem scharfen Linearmesser ausschliesslich das Vorderkammergebiet, also Hornhaut mit rings anhaftender Iris, dem lebenden chloroformirten Thier mit möglichster Geschwindigkeit abtrug, und das Präparat nach schleuniger Entfernung etwaiger anhaftender Linsenreste unverzüglich in eine mit 0,2proc. Chromsäurelösung (resp. Pikrinsäure concentrirt) gefüllte Schale brachte und unmittelbar darauf den excidirten Bulbusabschnitt unter der Conservierungsflüssigkeit durch einen schnell mit scharfer Scheere ausgeführten Kreuzschnitt in 4 Abtheilungen zerlegte, erlangte ich constant die schönen und überzeugenden Präparate, welchen die kommenden Schilderungen und die zugehörigen Abbildungen über das Vorkommen der Karyomitosis bei der Histogenese des Iris- (und Cornea-) Impftuberkels entnommen sind. Hinzufügen will ich, dass ich in letzter Zeit mehrfach auch das neuestens von Flemming⁴⁾ zum be-

wenigsten erwartet worden, da nach Flemming's reichen Erfahrungen die Solutio Mülleri zu den wenigstguten Conservierungsmitteln der Mitosenbildung gehört.

¹⁾ Vergl. Flemming, Archiv f. Mikrosk. Bd. 18. S. 237.

²⁾ Virchow's Archiv. Bd. 93. S. 3.

³⁾ Es wurde hierbei so manipulirt, dass lebenden, mit beginnender makroskopischer Iristuberkulose behafteten Kaninchen in der Chloroformnarkose, nach Abtragung der Hornhaut die feinsten Knötchen mit der Scheere ausgeschnitten und augenblicklich auf bereitgehaltenen, etwas erwärmten Objectträgern in wenig humor aqueus zerzupft wurden; hierauf Bedeckung mit Deckgläschen und Zufließenlassen der Färbungsflüssigkeit vom Rande her; nachträglich, zur Verhütung der Verdunstung, Zusatz eines Tröpfchens Glycerin an den Rand des Deckgläschens. Ich erfreute mich bei diesen Untersuchungen der Unterstützung der Herren Arndt und Sorkreska, wodurch es ermöglicht wurde, sehr zahlreiche Präparate von einem und demselben Fall zu gewinnen. Dass bei diesem Verfahren keine sicheren karyokinetischen Figuren gesehen wurden, lag wohl hauptsächlich in dem Umstand, dass in makroskopischen Tuberkelknötchen meist keine oder doch nur noch spärliche Kerntheilungen stattfinden (siehe später).

⁴⁾ Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. etc. Bd. I. H. 3. S. 349ff.



quemen Aufsuchen von Zelltheilungen empfohlene Chromsäure-Osmiumsäure-Eisessig-Gemisch¹⁾ angewandt und darnach fast noch zahlreiche karyokinetische Figuren, als bei der einfachen Chromsäurebehandlung in den Impftuberkeln gesehen habe, und schliesslich erwähnen, dass nachträglich auch in mit reinem Alkohol gehärteten Tuberkeln Karyokinesen von mir constatirt wurden, doch waren es meist fast nur Zerrbilder von dem, was die Chromsäuremethoden (resp. die Pikrinsäurebehandlung) zu Tage förderten.

Was nun die mikroskopische Untersuchungstechnik des in der genannten Weise vorbereiteten Materiales anlangt, deren etwas genauere Schilderung ich im Interesse der diese Versuch prüfenden und wiederholenden Fachcollegen für geboten erachte, so musste dieselbe, der Natur der zu lösenden Aufgabe nach, darauf gerichtet sein, sowohl die Tuberkelbacillen, als auch die histologische Structur des Gewebes möglichst vollkommen, und zwar auf denselben Präparaten zur Anschauung zu bringen. Diesem Postulate stellten sich jedoch nicht unerhebliche Schwierigkeiten entgegen. Die einfache Kalimethode war hienach selbstverständlich von diesen Untersuchungen ausgeschlossen; die indirecte Combination derselben mit der Anilin-Kernfärbung, wie ich sie bei der Feststellung der gröberen topographischen Beziehungen zwischen Tuberkelbacillenansiedelung und Tuberkelbildung mit Vortheil benutzt hatte²⁾, konnte, ganz abgesehen davon, dass sie nur an Alkoholpräparaten, denen aus bekannten histologischen Gründen die Entscheidung über so subtile histologische Fragen, wie die vorliegenden, nicht allein überlassen werden durfte, anwendbar war, zu dem vorliegenden Zweck, bei dem es sich darum handelte, das Verhältniss der Bacillen zu bestimmten einzelnen zelligen Elementen zu ergründen, nicht befriedigen. Die Ehrlich'sche Methode brachte zwar nicht nur an Alkohol-, sondern auch an Müller's-Lösung- und sogar Chromsäure-³⁾ und Pikrinsäurepräparaten⁴⁾ die Tuberkelbacillen excellent zur Anschauung, aber es war a priori zu fürchten — und es hat sich dies auch theil- und bedingungsweise später bestätigt — dass die Einwirkung des Anilinöls,

¹⁾ Leider gestattet dasselbe keine Bacillenfärbung in den damit behandelten Präparaten.

²⁾ Vergl. oben S. 12, Anm.

³⁾ Bedingungen des Gelingens guter Bacillenfärbungen an Chromsäurepräparaten sind: Relativ kurzdauernde (höchstens 48stündige) Lagerung des Materials in der Säure, gründliches (bis 24stündiges) Auswaschen der gehärteten Gewebstücke in fliessendem Wasser, mindestens 24stündiges Nachhärten in reichlichem absoluten Alkohol, möglichst langes (bis 48stündiges) Verweilen der denkbar fein geschnittenen Präparate in ganz frisch bereiteter Ehrlich-Weigert'scher Lösung.

⁴⁾ An Pikrinsäurepräparaten färben sich die Bacillen sogar relativ gut (wie dies bereits Schuchardt und Krause bei einem ihrer Fälle [l. c. S. 285] bemerkt), jedenfalls leichter, als an Chromsäurepräparaten.

besonders aber die der starken Mineralsäure, feine Structurerscheinungen, z. B. die etwa vorhandenen karyokinetischen Figuren schädigen oder gar zerstören werde. Es erhob sich demnach die Forderung, in erster Linie ein Verfahren anzuwenden, welches von dem Verdachte einer Schädigung der feinen Gewebsstruktur ganz freizusprechen war und trotzdem die gleichzeitige Beobachtung der in den untersuchten Schnitten vorhandenen Tuberkelbacillen gestattete. Als ein solches bot sich die von mir erprobte Darstellungsmethode der Tuberkelbacillen mittelst Doppelfärbung in gewöhnlichen kernfärbenden Anilinfarbstoffen dar¹⁾; die Methode hatte jedoch wiederum (wie ich dies bereits in der ausführlichen Mittheilung derselben hervorgehoben) den Nachtheil, dass sie an Chromsäurepräparaten²⁾ (welche doch wegen ihres hervorragenden Werthes als Fixierungsmittel der Kerntheilungsfiguren bei diesen Untersuchungen keinesfalls umgangen werden konnten) eine ungleich weniger gute und sichere Bacillentionction gewährte als das Ehrlich'sche Verfahren. Es musste deshalb das letztere bei der Exploration des in Chromsäure (resp. Pikrinsäure) gehärteten Materials behufs Controle der Bacillenfärbung stets mit in Anwendung gezogen werden, was in der Weise geschah, dass die auf einander folgenden Schnitte der Schnittserie theils nach Ehrlich's, theils nach meinem Färbungsverfahren³⁾ behandelt wurden, wodurch 2 Reihen von Präparaten entstanden, deren einander der Reihenfolge nach entsprechende Exemplare hinsichtlich der histologischen Structurverhältnisse sowohl, als auch der Bacillenvertheilung nach, wenn auch nicht absolut, so doch sehr annäherungsweise von Natur aus als gleichwerthig betrachtet werden durften, so dass also die Präparate der einen Reihe, welche hinsichtlich der Bacillendemonstration, und die entsprechenden Präparate der anderen Reihe, welche hinsichtlich der Demonstration der feineren Structurverhältnisse als zuverlässig gelten durften, durch einander in Bezug auf beide Verhältnisse controlirt werden konnten. Glücklicherweise wurde dieses sehr umständliche und in Betreff der feineren topographischen Beziehungen zwischen Tuberkelbacillen und vorhandenen histologischen Structurveränderungen nicht einmal vollkommen zuverlässige Combinationsverfahren späterhin durch die Constatirung der

¹⁾ Citirt auf S. 12.

²⁾ Besser als an Chromsäurepräparaten gelingt die Bacillentionction mittelst gewöhnlicher Anilinfärbung an Pikrinsäureschnitten, doch steht sie auch hier der durch das Ehrlich'sche Verfahren hervorgebrachten gegenüber an Intensität und Vollständigkeit weit zurück, sodass also auch für Pikrinsäurepräparate, der Bacillen wegen, die Controle durch das Ehrlich'sche Verfahren nicht entbehrt werden konnte (s. später).

³⁾ 24—48stündiges Färben in verdünnter alkoholischer Methylviolettlösung (1 : 5 Aq. dest.), 2—3 Minuten langes Entfärben in absolutem Alkohol, oder besser leicht angesäuertem (0,5 proc. ClH) absoluten Alkohol, Nachfärben in concentrirter Bismarckbraunlösung oder mittelst des Fuchsin-Methylenblauverfahrens (s. später).

Thatsache überflüssig, dass eine vorsichtige¹⁾ Anwendung der Ehrlich'schen Färbungsmethode an wohlgehärteten²⁾ Chromsäurepräparaten³⁾ die Kerntheilungsfiguren nicht erheblich alterirt; etwas weniger gross und gedrunken als bei den uncomplicirten Färbungen erscheinen sie nach der Einwirkung der Ehrlich'schen Färbungsprocedur allerdings unter allen Umständen, aber diese Beeinflussung konnte durch vorsichtiges Manipuliren auf einen so geringen Grad reducirt werden, dass die sichere Erkennung der Figuren dadurch in keiner Weise verhindert oder beeinträchtigt wurde.

Nicht ganz geringe Schwierigkeiten machte es fernerhin, eine gute Kernfärbung an den zuvor der Bacillentionction unterworfenen Chromsäurepräparaten herauszubekommen. Bekanntlich erschwert die Chromsäurebehandlung die Tinctionsfähigkeit der Gewebskerne sehr beträchtlich, so dass selbst an sich so treffliche Kernfärbemittel, wie z. B. die Grenacher'sche Hämatoxylinfärbung⁴⁾, häufig genug nicht eine ausreichend kräftige Tinction erzielen. Dazu kam noch, dass gerade die Hämatoxylinfärbung, mit welcher ich zunächst noch die besten Kernfärbungen an den Chromsäurepräparaten bei directer Einwirkung erhielt⁵⁾, sich deshalb für die vorliegenden Untersuchungen, welche, wie gesagt, die gleichzeitige Beobachtung von Tuberkelbacillen einerseits und Tuberkelzellen andererseits bezweckten, nicht eignete, weil die

¹⁾ Ganz kurzdauerndes (höchstens $\frac{1}{2}$ Minute langes) Liegenlassen in der Mineralsäure, welche möglichst schwach zu nehmen ist (1 Th. Säure auf 5 Th. destill. Wasser, oder noch schwächer); aus der Säuremischung behufs Vervollständigung der Entfärbung in den von Koch (Mitth. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. II. S. 9) empfohlenen 60—70pCt. Alkohol; der Anilinölzusatz schädigt, soviel ich gesehen, an einigermassen gut gehärteten Chromsäurepräparaten die Kerntheilungsfiguren gänzlich.

²⁾ Mindestens 48stündige Härtung des in oben angegebener Weise (s. S. 20) fragmentirten vorderen Bulbusabschnittes in 0,2proc. Chromsäurelösung; an mangelhaft gehärteten Chromsäurepräparaten werden die Kerntheilungsfiguren oft bis zum Unkenntlichwerden durch das Ehrlich'sche Verfahren geschädigt.

³⁾ Pikrinsäurehärtung (von 6—8, selbst 24 Stunden Dauer) schützt die Kerntheilungsfiguren weniger sicher vor den schädigenden Einwirkungen des Ehrlich'schen Verfahrens, als die Chromsäurebehandlung; trotz vorsichtigster Anwendung schrumpfen die Figuren nicht unerheblich, und sehr feinfadige und weniger charakteristische Formen werden hierdurch oft fast unkenntlich.

⁴⁾ Die Vorschrift zu dieser, alle mir bekannten Hämatoxylinlösungen an Färbungsenergie übertreffenden Mischung verdanken wir der freundlichen privaten Mittheilung des Herrn Collegen Pfitzner (Strassburg).

⁵⁾ Das von Flemming mit Vorliebe benutzte Safranin hatte mich bei früheren Untersuchungen so wenig befriedigt, dass ich zunächst von seiner Verwendung Abstand nahm. Spätere Prüfungen überführten mich, dass an den damaligen Misserfolgen theils die Qualität der damals benutzten Drogue, theils die nicht ganz richtige Anwendung derselben Schuld getragen.

blaue Kernfärbung Fuchsinfärbung¹⁾ der Bacillen voraussetzte, die hierbei den Geweben mitgetheilte Fuchsinfarbe aber an Chromsäurepräparaten derart festhaftet, dass selbst $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ stündiges Verweilen derselben in Salpeter- und Salzsäure 1:3 und noch so langes Liegen in 60—70proc. Alkohol sie nicht oder doch nur ganz unvollständig aus den Geweben zu entfernen vermögen. Färbt man jetzt die roth gebliebenen Schnitte in Grenacher's Hämatoxylinlösung nach, so bekommt man eine höchst dunkle rothblaue Gewebefärbung ohne oder mit nur wenig ausgesprochener Concentration derselben auf die Kerne, und von den Bacillen ist so gut wie nichts zu sehen. Zur Nachfärbung war also das Hämatoxylin für Chromsäurepräparate nicht geeignet. Völlig unbrauchbar erwies sich hierzu das gemeinhin als Nachfärbungsmittel bei Fuchsin-tinction der Bacillen angewendete Methylenblau, welches selbst nach bis halbstündiger Einwirkung in concentrirter Lösung die den Kernen seitens des Fuchsin-Anilinwassers mitgetheilte Rothfärbung nicht zu entziehen vermochte. — Auch mit der Bismarckbraun- (resp. Vesuvin-) Nachfärbung (der in blauen Lösungen vorgefärbten Schnitte) erzielte ich anfangs, als ich die concentrirten wässerigen Lösungen verwendete, an Chromsäurepräparaten keine befriedigenden²⁾, wenn auch ungleich bessere Resultate als mit den blauen Nachfärbungen. Der anfangs sehr geringe Erfolg, den ich in der Auffindung von Kerntheilungsbildern innerhalb der in Tuberkelbildung begriffenen Gewebe hatte³⁾, beruhte, wie mir die nachträgliche Inspection meiner aufbewahrten älteren Präparate mit geübterem Auge ergeben, zum Theil auf dieser Mangelhaftigkeit der Kernfärbungen. — Die erwähnte innige Verwandtschaft des in Chromsäure gehärteten Gewebes zur Fuchsinfärbung führte mich nun darauf, letztere als Tinction für die Kerne zu benutzen⁴⁾. Das Fuchsin an und für sich ist jedoch, wie bekannt,

¹⁾ Und zwar Fuchsinanilinwasserfärbung, denn die einfache Fuchsin-tinction eignete sich, wie ich das in der betreffenden Mittheilung l. c. auseinandergesetzt, für Schnittpreparate nicht.

²⁾ Auch Flemming (Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 19. S. 317 ff.) giebt, wie ich nachträglich ersehen, an, dass ihn das Bismarckbraun an Chromsäurepräparaten sehr wenig befriedigt habe. Höchst wahrscheinlich hatte Flemming hierbei, wie auch ich anfänglich, nur die wässerigen Lösungen angewendet; die concentrirten essigsäuren Solutionen erzielen nämlich auch an Chromsäurepräparaten ganz treffliche Kernfärbungen, allerdings eignet sich nicht jedes Bismarckbraun gleich gut; noch besser als Bismarckbraun bewährte sich mir das Vesuvin, bezogen von F. A. Kahlbaum, Berlin (siehe später).

³⁾ Vergl. die vorläufige Mittheilung: Die Histogenese des tuberkulösen Processes. Centralbl. f. klin. Med. 1883. No. 15.

⁴⁾ Das Fuchsin war bereits (was ich bei meiner bezüglichlichen vorläufigen Publication in Behrens' Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk., Bd. I. 1884. S. 415, übersehen) zuerst von Hermann (Tagebl. d. Grazer Naturf.-Versamml. 1875) und später

kein reines Kernfärbemittel; fast ebenso wie die Kerne färbt es die Protoplasmen und die Intercellularsubstanz, und selbst nach Alkohol- oder Säureentfärbung zieht sich die Farbe, bei einfacher Fuchsin-tinction nur langsam und nicht ganz vollständig, bei Fuchsinanilinwasser-tinction, welche erheblich schneller und intensiver färbt, als die einfache Fuchsin-tinction, gar nicht auf die Kerne zurück. Dagegen erreicht man, wie ich in der oben citirten bez. Publication angegeben, durch Nachfärbung der in Fuchsin tingirten Schnitte in wässerigen Methylenblaulösungen relativ schnell eine fast reine rothe Kernfärbung, wenn man die Schnitte nach der Methylenblauwirkung in absoluten Alkohol bringt. Das Methylenblau besitzt, wie bekannt, die Fähigkeit, an Alkoholpräparaten die Fuchsinfärbung ziemlich schnell zu verdrängen; an Chromsäurepräparaten jedoch geht die Verdrängung langsamer vor sich und trifft zuerst die Grundsubstanz, dann die Protoplasmen und schliesslich erst die Kerne. Passte man den richtigen Zeitpunkt ab, so erhielt man eben nach der Entfärbung der Fuchsin-Methylenblaupräparate in Alkohol, welche die erst oberflächlich in Grundsubstanz und Protoplasmen eingedrungene Blaufärbung wieder wegspülte, die erwähnte reine rothe Kernfärbung. Bei Färbung mit Anilinöl-Fuchsin hatte man nicht nöthig, die Entfärbung genau abzumessen, denn, wie erwähnt, ist diese Färbung an Chromsäurepräparaten aus den Kernen durch Methylenblau überhaupt nicht verdrängbar, wohl aber vermag das Methylenblau auch unter diesen Verhältnissen die Grundsubstanz und die Protoplasmen davon mehr oder minder vollständig von der Rothfärbung zu befreien, sodass also auch auf diese Weise ziemlich reine und ganz besonders intensive rothe Kernfärbungen zu Stande zu bringen waren. Ich verfuhr demnach so, dass ich die Schnitte der in Chromsäure gehärteten Bulbustheile, nach vorheriger Tinction derselben, in gewöhnlicher oder in Ehrlich'scher Methylviolettlösung zum Zwecke der Bacillenfärbung, und nach entsprechender Entfärbung, entweder $\frac{1}{2}$ —1 Stunde in einer halb mit Aq. destill. verdünnten concentrirten alkoholischen Fuchsinlösung¹⁾, oder 10—15 Minuten in einem Fuchsin - Anilinölge-

von Flemming (l. o.) als Färbungsmittel für Chromsäurepräparate empfohlen worden, von letzterem Forscher sogar ganz besonders zum Zweck der Darstellung der darin enthaltenen Kerntheilungsfiguren; jedoch hatte Flemming dem Safranin, einem ebenfalls rothen Anilin-Farbstoff, den Vorzug vor dem Fuchsin gegeben. Uebrigens unterscheidet sich mein Verfahren vor der Hermann-Flemming'schen Anilintinction nicht ganz unwesentlich, erstens durch die event. Mitbenutzung des Anilinöls behufs Steigerung der Färbungsintensität, und der Anwendung des Methylenblau als Hilfsmittel der schnellen Ueberführung der diffusen in die reine Kernfärbung.

¹⁾ Von dem taglangen Färben in sehr verdünnten Lösungen, die ich Anfangs viel angewandt (vergl. die vorläufige Mittheilung l. o.), kam ich bald ab, weil mit der obigen Schnelfärbung dieselben Resultate zu erreichen waren.

misch ¹⁾ verweilen liess, und sie danach im ersteren Falle 5—10 Secunden einer wässerigen Methylenblaulösung 1:1000, im letzteren Falle 5 bis 10 Minuten einer concentrirten wässerigen Methylenblaulösung exporirte; nach 5—10 Minuten langem Aufenthalt in (1—2 mal erneuertem) absoluten Alkohol: Uebertragung in Nelkenöl (oder Bergamottöl) und sofortige Einbettung in etwas mit Nelkenöl (Lichtheim) oder Bergamottöl verdünnten chloroformfreien Canadabalsam ²⁾; Untersuchung der Präparate mit Zeiss homog. Immersion $\frac{1}{12}$ und Abbe'schem Beleuchtungsapparat, ohne und mit event. Benutzung der Blenden.

Dieses Verfahren war es, mit welchem ich zum ersten Male zahlreiche typische karyokinetische Figuren innerhalb der in Entwicklung begriffenen Impftuberkel der verschiedensten Organe constatirte; doch stellte sich später heraus, dass dieser Fortschritt gegen früher nicht allein der verbesserten Kernfärbung, sondern auch, und zwar zum grössten Theile, der ungleich besseren Conservirung der Kerntheilungsbilder durch das oben ³⁾ angegebene Verfahren der Uebertragung der erkrankten Gewebe in die Härtingsflüssigkeit zu danken war. Uebrigens habe ich später, wie schon oben flüchtig erwähnt, auch durch halbstündige Färbung in concentrirter essigsaurer ⁴⁾ (1proc.) Vesuvinklösung sehr zufriedenstellende Kerntinctionen an Chromsäurepräparaten erhalten und auch die bezüglichen Abbildungen nach derartigen Präparaten herstellen lassen, und zwar gab ich in letzterer Zeit dieser Färbung sogar den Vorzug vor dem Fuchsin-Methylenblauverfahren, weil sich erstens an und für sich die blaugefärbten Bacillen besser von dem braunen, als von dem fuchsinroth gefärbten Gewebsgrunde abheben, und weil zweitens das Fuchsin, als ein Bacillenfärbungsmittel, vielfach die blaue Farbe aus den Bacillen bei der Nachfärbung ganz oder theilweise verdrängt und sie demnach der deutlichen Wahrnehmung entzieht.

Was die Pikrinsäurepräparate anlangt, so stehen diese, nach meinen Erfahrungen, in ihrem Verhalten zur Bacillen- und Kernfärbung ungleich näher den Alkohol- als den Chromsäurepräparaten; sie färben, resp. entfärben sich im Allgemeinen etwas schwieriger als Al-

¹⁾ 2 Grm. Fuchsin auf 15 Ccm. absoluten Alkohol, in dem 3 Ccm. Anilinöl gelöst sind, Zusatz von 15 Ccm. Aq. destill.

²⁾ Ich ziehe dieses Aufhellungs- und Einbettungsverfahren nach mehrfachen Controluntersuchungen dem von Koch (Mitth. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. II. S. 10) empfohlenen (Cedernöl und Terpentinöl-Canadabalsam) vor, weil, wenigstens in den von mir benutzten Sorten von Cedern- und Cedernholz-Oel, die Präparate nicht unbeträchtlich schrumpfen; auch das Bergamottöl ist nicht ganz frei von letzterer nachtheiligen Einwirkung, conservirt jedoch die Bacillenfarbe besser als das Nelkenöl.

³⁾ S. 20.

⁴⁾ Die Essigsäure vermag eine viel grössere Quantität des braunen Farbstoffes (Vesuvין, Kahlbaum) aufzulösen, als destillirtes Wasser.

koholpräparate, eine graduelle Differenz, die sich leicht durch etwas längere Dauer der Färbung resp. Entfärbung ausgleichen lässt¹⁾. Auch habe ich den Eindruck gewonnen, dass die Pikrinsäurehärtung das Zellprotoplasma noch etwas besser conservirt, als die Chromsäurebehandlung, und sicher ist, dass erstere nichts von den störenden fädigen Gerinnungen erzeugt, welche von der letzteren Behandlungsmethode unzertrennlich sind. Sind dies alles mehr oder minder grosse Vortheile der Pikrinsäurehärtung, so haftet derselben andererseits erstens der schon erwähnte²⁾ Nachtheil an, dem Ehrlich'schen Verfahren nicht die gleiche Resistenz zu bieten, wie die Chromsäureconservirung, und zweitens der, die Fibrillen der Grundsubstanz weitaus nicht mit derselben Deutlichkeit hervortreten zu lassen, wie das letztere.

Nach allen diesen Auseinandersetzungen konnte keine der genannten 4 Härtungsmethoden bei diesen Untersuchungen ganz entbehrt werden, wengleich in erster Linie die Chromsäurebehandlung, als die die meisten Vorzüge in sich vereinigende Methode, und nächst ihr die Pikrinsäurehärtung angewendet wurden, während die reine Alkoholhärtung und die Conservirung in Müller's Lösung beschränktere Verwendung fanden.

Wenn es nun auch der Zweck unserer Untersuchungen mit sich brachte, dass sich die Untersuchungstechnik hauptsächlich auf der Bahn der Exploration von Schnittpräparaten durch die künstlich erhärteten Gewebe bewegen musste, so wurde doch keineswegs versäumt, Zupfpräparate von den lebensfrischen oder in Macerationsflüssigkeiten (ganz diluirten Chromsäurelösungen, 33proc. Alkohol, dünnen Osmiumlösungen etc.) vorbereiteten Gewebsstückchen anzufertigen, wie dies theils bereits oben³⁾ erwähnt, theils noch unten gelegentlich zur Sprache gebracht werden wird.

Nach diesen nothwendigen technischen Vorbemerkungen gehe ich nunmehr dazu über, die histologische Entwicklungsgeschichte des Tuberkels, und zwar zunächst des Irisimpftuberkels, auf Grund meiner Untersuchungsergebnisse zu schildern.

Die Erforschung der in dem Irisgewebe durch den tuberkulösen Infectionsvorgang hervorgerufenen histologischen Veränderungen setzt natürlich eine genaue Kenntniss der normalen Structur der Iris voraus,

¹⁾ Wenn Flemming l. c. angiebt, dass die Hermann'sche Anilintinction an Pikrinpräparaten nur sehr unsichere Resultate liefert, so kann ich dies für Safranintinction bestätigen; mit dem Fuchsin jedoch habe ich ebenso wie mit Vesuvin und Methylenblau recht gute und kräftige Kernfärbungen zu erzielen vermocht; freilich darf das Material nicht viel länger als 6—8 Stunden in der Pikrinsäure gelegen haben; schon nach 24stündiger Einwirkung gelingen die Färbungen (sowohl die der Bacillen als die der Kerne) erheblich schwieriger.

²⁾ Vergl. S. 23, Anm. 3.

³⁾ S. 20.

deren kurze Beschreibung daher des besseren Verständnisses wegen hier eine Stelle finden mag.

Das eigentliche Parenchym (Stroma) der Iris des albinotischen Kaninchens besteht, abgesehen von den als Sphincter und Dilator (Kölliker) pupillae bekannten Lagen glatter Muskeln und den Nerven, die in rein histologischer Hinsicht keinerlei Besonderheiten gegenüber anderen glatten Muskelbündeln und Nerven darbieten, aus einem fibrillären Bindegewebe, dessen Bündel theils, und zwar in der vordersten Schicht des Organs ausschliesslich, annähernd parallel mit der Oberfläche, theils, in den mittleren und hinteren Schichten, auch senkrecht und schräg zu derselben verlaufen. An den Kreuzungsstellen der Bündel gehen kleinere und grössere Fibrillenfaszikel aus der einen Richtung in die andere über. In den vordersten Schichten des Organs ist demgemäss mehr die Form des festen parallelfaserigen (keratoiden, Köster) Bindegewebes, in den mittleren und hinteren mehr die des lockeren, areolären Bindegewebes, mit der entsprechenden Gestaltung des Saftlückensystems, vorherrschend. Die integrierenden zelligen Elemente dieses Bindegewebes sind, wie Isolationspräparate derselben darthun, echte Häutchenzellen (platte Zellen, endothelioide Bindegewebszellen), Elemente, welche demnach auf senkrechten Durchschnitten durch das (in 0,2proc. Chromsäure¹⁾) gehärtete Gewebe als fast nackte, d. h. mit nur minimalem, meist kaum sichtbaren Protoplasmasaum umgebene ovale oder runde Kerne von bläschenförmigem Aussehen imponiren, die der einen Wand der betreffenden Saftlücke anhaften oder frei innerhalb des Raumes dieser letzteren zu liegen scheinen²⁾. Ausser diesen fixen Elementen beherbergt das normale Bindegewebe der Iris noch Wanderzellen in sehr geringer Anzahl; diese Elemente präsentiren sich ebenfalls als fast nackte, einfache Kerne, aber diese Wanderzellenkerne sind von den Kernen der fixen Bindegewebszellen erstens durch ihre Kleinheit — sie sind kaum halb so gross wie diese —, zweitens durch ihre stets kreisrunde Gestalt — die Kerne der Gewebszellen sind stets oval, nur wenn sie durch den Schnitt quer getroffen werden erscheinen sie rund —, und drittens durch ihr ungleich intensiveres Färbungsvermögen — bei wohlgelungener Kernfärbung erscheinen sie mindestens doppelt so dunkel gefärbt als die Gewebs-

¹⁾ Auch bezüglich der Darstellung der normalen Structurverhältnisse des Irisbindegewebes hat sich mir die 0,2proc. Chromsäurelösung als das hervorragendste Hilfsmittel erwiesen; dieselbe lässt erstens die Fibrillen der Grundsubstanz deutlicher hervortreten und conservirt zweitens die Form der Saftlücken vollkommener als jede der anderen drei genannten Behandlungsmethoden.

²⁾ Die obige, auf eigene Untersuchungen gestützte Schilderung der Structurverhältnisse des Bindegewebes der albinotischen Kanincheniris deckt sich in der Sache vollständig mit der von Michel (v. Gräfe's Archiv. Bd. 27. 2. S. 195) gegebenen Beschreibung.

kerne, jede Differenzirung zwischen Kerngerüst und Kernsaft ist bei ihnen in Folge der saturirten Färbung verschwunden, während bei den relativ blass gefärbten Kernen der fixen Gewebszellen das Kerngerüst von dem Kernsaft sich deutlich gesondert abhebt und, als integrierende Bestandtheile des ersteren, ein oder mehrere „Kernkörperchen“ (echte Nucleolen, Flemming¹⁾) klar zu erkennen sind. In den mittleren und inneren Schichten des Irisparenchyms vertheilen sich die Gefäße, Arterien, Venen und Capillaren, deren durch die Untersuchungen von Leber, Faber, Michel, Schwalbe u. A. bekannte topographische Beziehungen zu schildern, hier zu weit führen würde; nur im Allgemeinen sei bemerkt, dass die Arterien und Venen etwa in der Mitte zwischen den vor und hinter ihnen sich ausbreitenden Capillarnetzen gelegen sind. Venen und Capillaren besitzen, wie Michel (l. c.) nachgewiesen und wie ich bestätigen kann, eine, auf Schnittpräparaten allerdings häufig schwer demonstrable²⁾ Endothelscheide, welche bei ersteren zwischen bindegewebiger Adventitia und Media sich einschaltet; in den perivascularären Lymphscheiden trifft man schon im normalen Zustande vereinzelt Lymphkörperchen vom Habitus der oben charakterisirten Wanderzellen. — Die vordere Fläche des Irisparenchyms ist von einem zarten Endothelhäutchen, die hintere von einem doppelschichtigen, nach hinten noch von einem feinen Glashäutchen bedeckten Epithelium überzogen, welches nach Schwalbe's überzeugenden Nachweisen³⁾ als die Pars iridica retinae aufzufassen ist⁴⁾.

Die erste histologische Veränderung, welche innerhalb der von den Bacillen invadirten Territorien des Irisparenchyms sichtbar wird, ist die Karyokinese der fixen Zellkörper. Man begegnet dieser Erscheinung an Chrom- und Pikrinsäurepräparaten in zwar nur vereinzelt, aber doch ganz charakteristischen Formen schon zu einer Zeit, wo die entsprechenden Alkohol- und Müller's-Lösung-Präparate noch keinerlei Abweichungen von der normalen Structur an den von den Bacillen ergriffenen Organstrecken zu erkennen geben (also am 5.—6. Tage nach der Inoculation von Impftuberkeln, zu welcher Zeit das inficirte Irisgewebe sich am Alkoholpräparat so ausnimmt, wie es unsere Fig. 4 mit Ausnahme der Stelle bei Beg. T. zeigt). Ein reichliches Auftreten karyokinetischer Figuren an den fixen Gewebszellen ist erst etwas später (am

¹⁾ Vergl. Flemming, Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung. Leipzig 1882.

²⁾ Das Gefäß G. m. E. auf Fig. 8 zeigt nach aussen vom Endothel drei dem Endothelkranz dicht anliegende runde bläschenförmige Kerne, welche der perivascularären Endothelscheide angehören.

³⁾ Vergl. Schwalbe, Lehrbuch der Anatomie der Sinnesorgane. 1883. S. 209ff. und S. 207/208.

⁴⁾ Man vergleiche in Betreff dieses epithelialen Theiles der Iris unsere Figuren 4 und 8.

7.—8. Tage der Versuchsserien mit Impftuberkeln) zu constatiren, wenn die Bacillen anfangen, sich im Bereiche der Impfstelle zu grösseren zusammenhängenden Schwärmen oder kleineren, mehr umschriebenen Nestern zu gruppiren. Trifft man gerade den richtigen Zeitpunkt¹⁾ mit dem Herausschneiden der inficirten Bulbustheile und verfährt man dabei in der oben angegebenen Weise, so findet man die grössere Zahl der in diese Schwärme und Nester eingeschlossenen fixen Gewebszellen, sowohl, und zwar vor Allem, der eigentlichen fixen Bindegewebszellen (einschliesslich des Endothels der vorderen Irisfläche), als auch der endothelialen und bindegewebigen Elemente der Gefässwandungen und der Epithelien der hinteren Irisfläche in Karyokinese begriffen (vergl. Fig. 6). Es gelingt, wenn man zahlreiche derartige Präparate mustert, sämtliche der von Flemming als typisch erkannten Stadien der indirecten Kerntheilung, von der Knäuelform des Mutterkerns bis rückwärts zu den Knäuelformen der Tochterkerne zu Gesicht zu bekommen; am häufigsten freilich begegnet man den Sternformen, besonders den einfachen Sternen, etwas seltener als diesen den Doppelsternen, ein Verhältniss, welches dadurch verständlich wird, dass nach Flemming die Sternform den am längsten dauernden Zustand der Karyomitosis darstellt. Die meisten der in Kerntheilung begriffenen präexistirenden Bindegewebszellen und Gefässendothelien zeigen, was besonders deutlich an Pikrinsäurepräparaten hervortritt, eine Umwandlung des platten Zellleibes in rundliche, kubische oder polygonale Protoplasmenkörper, doch ist dies nicht bei allen der Fall, sodass die Protoplasmazunahme, die Zellhypertrophie, nicht als ein nothwendiger Vorläufer der Kerntheilung, der Zellhyperplasie, angesehen werden darf. Allerdings werden wir anzunehmen haben, dass in den späteren Stadien der Karyomitosis, noch ehe die Durchschnürung des Zellleibes eintritt, eine Protoplasmahypertrophie bei allen der Theilung entgegengehenden Zellplatten erfolgt, weil, wie bereits S. 15 und 16 hervorgehoben, die ersten Zellen neuer Bildung, welche innerhalb der von den Bacillenschwärmen, resp. Bacillennestern in Beschlag genommenen Gewebsbezirken auftraten, abgesehen von den vereinzelt inconstanten, mehr zufällig hineingelangten Wanderzellen, sammt und sonders protoplasmareiche, epithelzellenähnliche (epithelioide) Elemente sind.

Untersucht man die Impfstelle wiederum 12—24 Stunden später, also am 9. Tage der Versuchsserien mit Impftuberkeln (vergl. Fig. 6), so sieht man sowohl im Bereiche der diffusen, gleichmässig dichten Ba-

¹⁾ Die Kerntheilungen erfolgen, wie ich nach meinen Beobachtungen annehmen muss, auch unter den hier der Untersuchung unterzogenen pathologischen Verhältnissen nicht gleichmässig fortdauernd, sondern schubweise, wie dies Flemming als allgemeines Princip bei den physiologischen Kerntheilungen festgestellt hat (vergl. Flemming, ll. cc.).

cilleninfiltration an der Implantationsstelle des Impfstückchens (Impl., Fig. 6), als auch inmitten der herdförmigen Bacillenansammlungen, welche sich in mehr oder minder weiter Entfernung von der Implantationsstelle im Irisgewebe entwickelt haben (Beg. T., Fig. 6), zahlreiche neugebildete protoplasmareiche epithelioiden Zellkörper — die Brut der karyomitotischen Theilung unterlegenen fixen Gewebszellen. Die Mitosen sind um diese Zeit noch zahlreicher zu finden als vorher, und betreffen jetzt nicht nur die präexistirenden, sondern auch die neugebildeten epithelioiden Gewebszellen; an den im Implantationsbezirk um diese Zeit bereits etwas reichlicher vorhandenen Wanderzellen, theils solcher vom Charakter echter Eiterkörperchen (protoplasmareiche kleine Rundzellen, selten mit einfachen, meist mit mehrfachen, ganz kleinen, stark färbbaren Kernen), theils solcher von der Beschaffenheit der Lymphkörperchen (fast nackte, kleine runde, ebenfalls intensiv tingible Kerne) ist dagegen nicht die geringste Andeutung einer karyokinetischen Figur zu entdecken. Die herdförmigen Epithelioidzellenansammlungen auf dem Boden der entfernt vom Implantationsbezirk aufgetretenen Bacillusnester (vergl. Fig. 4 und 6 bei Beg. T.) enthalten dagegen fast niemals um diese Zeit Wanderzellen, höchstens dass am Rande derselben, an den Berührungsstellen mit Capillaren oder Venen, ein oder der andere Leucocyt anzutreffen ist; auch an diesen ist niemals eine Spur von Mitosis zu beobachten. In den Zwischenstrecken zwischen der diffusen Bacilluswucherung der Implantationsstelle und den in einiger Entfernung davon etablirten herdförmigen Bacilluswucherungen, welche verstreute einzelne Bacillen oder kleine Gruppen von solchen aufweisen, sind vielfach Kerntheilungsfiguren an den stabilen Bindegewebszellen zu constatiren (vergl. Fig. 6, K, K, K). Was das Verhältniss der Bacillen zu den in Karyokinese begriffenen Zellen anlangt, so ist ein nicht geringer Theil derselben mit einem, zwei oder (selten) mehreren Bacillen ausgestattet; an Zellen, welche sehr viel Bacillen einschliessen, sind jedoch keine Kerntheilungsfiguren zu beobachten. Ein nicht unbeträchtlicher, wohl der grössere Theil der mit Mitosen versehenen Zellen ist zwar entschieden bacillenfrei, indessen lassen sich dann stets in unmittelbarer Nachbarschaft der betreffenden Kerntheilungsfiguren in der Grundsubstanz Bacillen nachweisen¹⁾ (vergl. Fig. 6).

Wenn sich nun, wie dies oben in der Einleitung eingehend geschildert, die Bacillen von dem Impfbezirk aus allmähig über die gesammte Iris verbreiten und, an den verschiedensten Stellen, theils mehr unregel-

¹⁾ Es erfordert dieser Nachweis jedoch bestgelungene Bacillentionction und Untersuchung von lückenlosen Schnittserien, weil einzeln liegende Bacillen bei mangelhafter Tinction nicht deutlich kenntlich gemacht werden und weil die Bacillen von den zugehörigen karyokinetischen Figuren oft um die Dicke eines Schnittes und mehr entfernt sind.

mässig begrenzte Züge und Schwärme¹⁾, theils rundliche Nester bildend, mit diesen sich räumlich deckende Epithelioidzellenansammlungen hervorgerufen, so kann man wiederum, wenn man den günstigen Zeitpunkt trifft, die in diese Bacillusschwärme und Bacillusnester einbezogenen fixen Gewebszellen in reichlichster Karyokinese begriffen sehen. Unsere Figur 7 demonstriert ein derartiges Bacillennest, in dessen Bereiche eine relativ grosse Zahl sowohl der präexistirenden Zellplatten der Iris, als auch der bereits neugebildeten Epithelioidzellen charakteristische Karyomitosis (K) zeigen. Die dergestalt im Aufbau begriffenen Tuberkel sind gänzlich oder doch, wie auch unsere Fig. 7 lehrt, fast frei von zelligen Elementen, welche die histologischen Kennzeichen der Wanderzellen (Leukocyten, L, Fig. 7) tragen: so sind beispielsweise nicht mehr als 4 oder 5 derartiger Zellen in dem in der Entwicklung befindlichen Epithelioidzellenherde auf unserer Fig. 7 zu zählen, welche nicht einmal sämmtlich als pathologische Bildungen betrachtet werden können, weil davon die abgerechnet werden müssen, welche auch in der normalen Iris vorkommen. Ueber die Herkunft dieser Wanderzellen kann ein Zweifel wohl nicht bestehen: sie stammen aus den Blutgefässen, resp. aus deren Lymphscheiden; die Leukocyten des Gefässinhaltes haben genau das gleiche Aussehen (man vergl. das mit rothen und weissen Blutkörperchen gefüllte Gefäss G. m. I. auf Fig. 7), wie diese Wanderzellen, man sieht sie zu mehreren beisammen um diese Zeit nur in unmittelbarer Nähe der Venen und Capillaren, resp. in deren Lymphscheide liegen, und oft genug gelingt es, einzelne dieser Körperchen mit einem Theile ihres Leibes noch in der Gefässwand eingeklemmt, also offenbar im Act des Durchtritts durch dieselbe begriffen, zu beobachten. Sind dies einerseits directe Hinweise dafür, dass die Wanderzellen (welche sich, wie gesagt, in höchst spärlicher Zahl und keineswegs regelmässig in diesen frühen Stadien der Tuberkelbildung in den Tuberkelherden vorfinden) aus den Gefässen ausgetretene farblose Blutkörperchen sind, so fehlen andererseits jegliche Anzeichen einer anderweitigen Entstehung derselben. Dass die proliferirenden Bindegewebszellen ausser den Epithelioidzellen, welche ihnen hinsichtlich der charakteristischen Kerne absolut, hinsichtlich des Zellleibes im Wesentlichen²⁾ gleichen, gelegentlich

¹⁾ Dies findet besonders in dem lockeren Gewebe der Ciliarfortsätze der Iris und des Corpus ciliare, sowie innerhalb der zarten bindegewebigen Septa zwischen den Bündeln des Sphincter und Dilator pupillae statt; oftmals constituiren sich später auch in diesen Anfangs wenig dichten, zug- und schwarmähnlichen Ausstreuungen der Tuberkelbacillen schärfer begrenzte Herde dichter Bacilluswucherung und ihnen entsprechend legale circumscripte Tuberkelbildungen.

²⁾ Wie wir oben S. 30 gesehen haben, wandelt sich der weitaus grösste Theil der proliferirenden Bindegewebszellen schon vor oder bald nach Beginn der Kernteilung aus der platten Form in die „epithelioiden“ um, von dem anderen, ungleich

auch Elemente erzeugen sollten, welche von ihnen, sowohl hinsichtlich der Form und Grösse des Kerns, als auch des Zelleibes, und ferner auch bezüglich des Verhaltens zu Farbstoffen so verschieden sind, wie diese Wanderzellen — dies anzunehmen, wäre eine ganz und gar willkürliche, jeder Stütze entbehrende Hypothese. Irgend welche progressive Erscheinungen, Protoplasmavermehrung, Kerntheilungen, sind an den in den initialen Tuberkelwucherungen gelegentlich zu findenden Leukocyten nicht zu bemerken; im Gegentheil — sie schrumpfen, wie die Beobachtung lehrt, zu eckigen Körperchen zusammen (vergl. Figg. 7 und 8) und zerfallen schliesslich in einzelne kleine Körnchen.

Während nun, wie oben (S. 16) bereits angedeutet, im weiteren Verlaufe der Tuberkelentwicklung die Zahl der Bacillen in den neugebildeten Zellherden immer mehr zunimmt, nimmt die Zahl der karyokinetischen Figuren daselbst immer mehr ab (vergl. Fig. 8) und es tritt schliesslich ein völliger Stillstand in der Mitosenbildung ein. Dagegen vergrössert sich unterdess der Leib der Epithelioidzellen erheblich (vergl. Fig. 8) und es treten auch 2- bis 3kernige Epithelioidzellen auf; bis zur Bildung mehrkerniger Epithelioidzellen oder gar wirklicher Riesenzellen kommt es jedoch bei der durch Verimpfung von Impftuberkeln ins Leben gerufenen Tuberkelbildung in der Iris (und, wie ich im Voraus bemerken will, in der Regel [vergl. später, S. 46 Anm. 2] auch in der Mehrzahl der übrigen Organe) nicht. (Anders bei der durch Perlsuchtimpfung hervorgerufenen Tuberkulose der Iris [und aller übrigen Organe], wo in dieser Phase der Entwicklung, von der hier die Rede ist, das Auftreten vielkerniger Protoplasmamassen in Gestalt echter Langhans'scher Riesenzellen ein nahezu regelmässiges Vorkommniss ist, worauf wir später noch zu sprechen kommen.) Bleiben wir vorläufig bei der Geschichte des durch Uebertragung von Impftuberkeln erzeugten Iristuberkels, so sind es, ausser den genannten, noch zwei weitere histologische Erscheinungen, welche jetzt unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen: erstens die Erscheinung eines Netzwerkes zwischen den Tuberkelzellen (vergl. Figg. 7, 8 und 9), und zweitens das Auftreten einer scharfen Abgrenzung, einer Art Abkapselung der Tuberkel-

kleineren Theile, bei welchem, trotz vorgerückter Karyokinese, die platte Form noch erhalten war, durften wir annehmen, dass diese Umwandlung noch in den letzten Stadien der Kerntheilung, also noch vor Vollzug der Zelltheilung, erfolgen werde. Aber selbst wenn wir zugeben wollten, dass eine kleine Anzahl der Bindegewebszellen sich in der Plattengestalt theilt, so würde doch zwischen den Theilproducten platter Bindegewebskörper und unseren Epithelioidzellen kein anderer Unterschied bestehen, als der einer quantitativen Differenz im Protoplasmagehalte, da ja auch die platten Bindegewebszellen eine, wenn auch geringe Portion Protoplasma um den Kern besitzen. Eine gewisse Zunahme des Protoplasmagehaltes genügte alsdann, den Uebergang der getheilten Bindegewebszelle in die Epithelioidzelle des Tuberkelherdes zu vollbringen.

zellennester (vergl. Fig. 8). Was die erstgenannte Erscheinung betrifft, so war dieselbe mit voller Klarheit und Deutlichkeit nur an Chromsäurepräparaten zu constatiren, und dies musste, weil die Chromsäurehärtung die leidige Eigenschaft besitzt, netzförmige Gerinnungen in den Gewebssäften zu erzeugen, zunächst den Verdacht erwecken, dass es sich bei dieser Netzwerkbildung im Tuberkel um ein pures Kunstproduct handle. In der That ist, wie bekannt, diese Auffassung von Friedländer¹⁾ u. A. gegen E. Wagner, welcher das „Tuberkelreticulum“ zuerst eingehend gewürdigt, und es als eine dem Lymphdrüsenreticulum vergleichbare, im Wesentlichen durch Anastomosirung von Zellausläufern hervorgebrachte Formation neuer Bildung beschrieben²⁾, geltend gemacht worden. Die genauere Untersuchung der in Rede stehenden Erscheinung an dem Impftuberkel der Iris jedoch lehrt, dass dem, in der Hauptsache wenigstens, nicht so ist. Allerdings finden sich oft in den der Chromsäurebehandlung unterworfenen, in der Entwicklung vorgerückteren Tuberkeln der Iris, namentlich im Centrum derselben, wo die Zellen am lockersten liegen, netzförmige Bildungen, die dasselbe Aussehen haben, wie die netzförmigen Gerinnungen, welche die Chromsäure in den verschiedensten Gewebsflüssigkeiten (Inhalt der Gefässe, Exsudaten etc.) hervorbringt: Die Fädchen dieses Netzwerkes haben eine matte, trübe Beschaffenheit, sind nicht ganz scharf begrenzt, sondern wie varikös, oft ausgesprochen körnig. Von diesem Netzwerk, einem offenkundigen Gerinnungsproduct, durch Niederschläge in der im Centrum des Tuberkels reichlicher vorhandenen Gewebsflüssigkeit entstanden, unterscheidet sich jedoch ein anderes Netzwerk, welches regelmässig sowohl den im Aufbau begriffenen, als auch den vollentwickelten Tuberkel der Iris durchzieht und namentlich in dessen mehr peripheren Abschnitten in charakteristischer Weise ausgebildet ist, ein Netzwerk, dessen Fädchen, im Gegensatz zu den vorgenannten, einen gewissen leichten Glanz besitzen, durchaus scharf und glatt begrenzt, niemals körnig sind, und deren oft leicht wellig gewundene Contour am Rande des Tuberkels unmittelbar überführt in die unverkennbaren Fibrillen der Grundsubstanz des angrenzenden Irisgewebes (vergl. Figg. 7, 8 und 9). Namentlich auf Grund dieses letzterwähnten Verhältnisses kann es nicht zweifelhaft sein, dass die Fäserchen des zweiten Netzwerkes den Werth und die Bedeutung von Bindegewebsfibrillen haben; ebensowenig wie die Fibrillen der Grundsubstanz des normalen Irisgewebes, welche die Chromsäure in besonders deutlicher Weise, schärfer und ausgeprägter, als jede der anderen drei benutzten Conservirungsflüssigkeiten, auf Schnittpräparaten zur Anschau-

¹⁾ Friedländer, Ueber locale Tuberkulose. I. c.

²⁾ E. Wagner, Das tuberkelähnliche Lymphadenom. Archiv der Heilkunde. XI. und XII.

ung bringt, als „Kunstproducte“ betrachtet werden können, ebensowenig ist dies zulässig bei den Fibrillen der Grundsubstanz der Tuberkel. Die netzförmige Anordnung der Bindegewebsfibrillen im Tuberkel resultirt, wie die Beobachtung der allmähigen Entwicklung dieser Erscheinung lehrt, aus der Auffaserung und fortschreitenden Rarefaction, welche die normale fibrilläre Grundsubstanz durch die Vergrößerung der präformirten und durch die raumfordernde Bildung zahlreicher neuer Zellen erleidet. Im Centrum des Tuberkels, wo die massenhafteste Zellneubildung stattfindet, und die Zelleiber am umfänglichsten sind, ist die Grundsubstanz nahezu total reducirt, die Zellen werden daselbst nur noch durch feinste Bindegewebsfäserchen zusammengehalten, liegen zum „Herausfallen“ locker in der Gewebsflüssigkeit, in der dann eben die Chromsäure Niederschläge zu erzeugen fast niemals verfehlt, welche von den restirenden echten Fibrillenfäserchen zu unterscheiden, in der That unter diesen Verhältnissen Schwierigkeiten haben kann; nach der Peripherie des Tuberkels hin, wo die Zellneubildung allmähig nachlässt, und die Zelleiber an Umfang abnehmen, bleibt mehr von der Grundsubstanz erhalten; die Maschen des Reticulum sind enger, die Bälkchen desselben dicker, störende Gerinnungsfäserchen fehlen. Unsere Abbildungen, Figg. 7, 8 und 9, welche Chromsäurepräparaten¹⁾ entlehnt sind, illustriren die Bildungsgeschichte des bindegewebigen Tuberkelreticulum in zutreffender Weise: die hellbraunen (resp. graublauen, Fig. 9) Höfe um die Zellkerne entsprechen dem protoplasmatischen Zelleibe, die feinen braunen (resp. schwärzlichen) Linien den Fäserchen des bindegewebigen Tuberkelreticulum, die hellen Partien den Saftlücken (Reticulummaschen), aus denen die zugehörigen Zellen, beim Schneiden u. s. w., herausgefallen sind. Vielfach lehnen sich die Reticulumfäserchen — und zwar sowohl die echten, als auch

¹⁾ Wenn auch, wie erwähnt, die reticuläre Structur der Grundsubstanz des Tuberkels mit voller Deutlichkeit nur an Chromsäurepräparaten (etwas weniger gut, aber doch noch deutlich an Müller's Lösungs-Präparaten) zu erkennen ist, so ist doch die genannte Structurerscheinung auch am frischen Object (Zerzupfung in indifferenten Flüssigkeiten, Schnitte durch das frische gefrorene Gewebe), sowie an Alkohol- und Pikrinsäurepräparaten zu sehen, jedoch eben in dem Maasse weniger deutlich, als erstens durch die letztgenannten Untersuchungsmethoden die fibrilläre Structur des Bindegewebes weniger deutlich hervorgehoben wird, als durch das Chromsäureverfahren, und als zweitens bei der Untersuchung in frischem Zustande und bei Pikrinsäure- und Alkoholhärtung die Saftlücken mehr oder weniger collabiren resp. schrumpfen, während die Chromsäuremethode die Saftlücken in ihrer natürlichen Weite (vielleicht sogar in etwas vergrössertem Maassstabe, weil die verdünnte Chromsäure vor der fixirenden Härtung eine gewisse Gewebsquellung bedingt) fixirt. Bekanntlich benutzt man seit Langem die verdünnte Chromsäure mit Vorliebe zur Darstellung des bindegewebigen Reticulum lymphatischer Organe, weil dasselbe durch kein anderes Untersuchungsverfahren mit annähernd gleicher Deutlichkeit sichtbar gemacht werden kann. Dasselbe ist nun eben auch, und zwar in noch höherem Grade, mit dem viel zarteren echten Tuberkelreticulum der Fall.

die durch Gerinnung entstandenen — derart dicht an den Contour der epithelioiden Zellen an, dass dadurch der Eindruck eines anastomosierenden Zellennetzes hervorgebracht werden kann. Hierbei handelt es sich jedoch entschieden um eine Täuschung: Zellen mit faserartigen Ausläufern existiren in dem Impftuberkel der Iris, in welchem Stadium seines Daseins man ihn auch immer untersuchen mag, nicht; an Isolationspräparaten — hergestellt durch sorgfältiges Zerzupfen des frischen, oder in den oben genannten Macerationsflüssigkeiten vorbereiteten tuberkulösen Gewebes — stellen sich die epithelioiden Zellen des Tuberkels als runde oder ovale, kubische oder polyedrische, zuweilen birnen- oder keulenförmige, niemals aber als verästigte Protoplasmagebilde dar.

Was nun den zweiten oben berührten Punkt, die Bildung einer scharfen Abgrenzung der Tuberkelherde gegen das gesunde Gewebe betrifft, so manifestirt sich dieselbe in der Weise, dass die am Rande gelegenen Tuberkelzellen eine gewisse Abplattung erfahren, dichter aneinanderrücken und zugleich eine derartige Direction ihrer Lage erfahren, dass ihre Kerne mit ihrer Längsaxe sich in concentrischen Kreistouren an der Grenze des Tuberkelnestes um die mehr innere Gewebsmasse desselben anordnen. Auch die im unmittelbar anstossenden gesunden Gewebe liegenden Parenchymzellen erleiden ähnliche Form- und Lageveränderungen, und tragen hierdurch zur Verstärkung der beschriebenen Grenzschicht bei (vergl. Fig. 8). Die geschilderte Erscheinung ist wohl zunächst darauf zurückzuführen, dass im Beginn der Tuberkelbildung die Zellwucherung im Centrum des Bacillenherdes, entsprechend der reichlicheren Bacillenproliferation, lebhafter vor sich geht, als an der Peripherie; hierdurch muss natürlich vom Centrum her ein Druck auf die Peripherie ausgeübt werden, welcher die peripher gelegenen Zellen aneinander drängt und ihr Volumen verringert, gleichzeitig aber auch die Grundsubstanz am Rande des wachsenden Tuberkelherdes verdichtet und deren Saftlücken verengert. Diese rein mechanischen Verhältnisse würden nun wohl eine histologische Marke seines jedesmaligen Wachstumszustandes, nicht aber eine Abgrenzung gegen das gesunde Gewebe begründen; wenn die Bacillen von einem gegebenen Ansiedlungscentrum aus mit derselben Wachstumsenergie peripheriewärts weiterwucherten, dann würden gar bald die einmal gesetzten Grenzen durchbrochen und weiter nach aussen verschoben werden; es würde damit eine stetige Vergrösserung der Tuberkelknötchen, bis zur völligen Erschöpfung des gebotenen Raumes, stattfinden müssen. Da dies nun nicht der Fall ist, da die einmal zur Abgrenzung gelangten Tuberkelherde auf der erreichten Grösse verharren, so werden wir anzunehmen haben, dass der in Rede stehende Vorgang der Demarkation der Tuberkelherde wesentlich auch mit dadurch bedingt ist, dass an der Grenze der Tuberkelknötchen ein völliger oder doch nahezu völliger Stillstand der Bacilluswucherung ein-

tritt¹⁾. Der Grund für dieses Stillstehen der Bacillusproliferation dürfte zum Theil vielleicht darin liegen, dass durch die erwähnte compressive Verdichtung der Randzone des Tuberkels einerseits der Nährwerth des Bodens herabgesetzt, andererseits der Wachsthumsbewegung der Parasiten ein grösserer mechanischer Widerstand entgegengesetzt wird; der hauptsächlichste Factor der genannten Erscheinung wird jedoch in den eigenartigen, ihrer Natur nach freilich unbekannten Wachsthumsgesetzen der Tuberkelbacillen zu suchen sein, welche, wie wir aus den bekannten Untersuchungen von Koch wissen, auch bei ihrer Vegetation auf künstlichem Nährboden nicht über den Umfang „mohnkorngrosser“ Colonien hinauswachsen.

Ist der Epithelioidzellentuberkel in das Stadium scharfer Abgrenzung gegen die Umgebung eingetreten, dann finden Kerntheilungen in ihm nur noch sehr spärlich und fast nur am Rande statt (vergl. Fig. 8, K). Dagegen werden von nun ab mit jedem kommenden Tage reichlicher leukocytaire Elemente in ihm gefunden, welche bisher, wie erwähnt, darin gänzlich oder fast gänzlich fehlten.

Wie schon die makroskopische Beobachtung lehrt, macht sich — in den Versuchen mit Impftuberkeln etwa vom 10., 11. Tage post inoculationem ab — ein, in gewaltiger, von der Iriswurzel her nach dem Pupillarrande zu fortschreitender Gefässdilatation und rauchiger Trübung des Kammerwassers sich aussprechender diffuser acuter Entzündungsprocess des Irisparenchyms geltend, welcher meist schon im vollen Gange ist, ehe es noch zu einem makroskopisch sichtbaren Hervortreten der überall, an unzähligen Stellen des Irisgewebes, aufwachsenden Tuberkelknötchen an die vordere freie Oberfläche der Membran gekommen ist. Mikroskopisch sieht man jetzt in den prall mit Blutkörperchen erfüllten venösen und capillaren Gefässen die weissen Blutzellen vielfach in Randstellung und im Durchtritt durch die Gefässwand begriffen (vergl. Fig. 9 links); in dem die Gefässe einschliessenden Gewebe lagern, und zwar je näher der Gefässwand, desto zahlreicher, sehr viele Elemente von gleichem Aussehen wie die Leukocyten des Gefässinhaltes und die Randzone der Epithelioidzelltuberkel schliesst jetzt ebenfalls mehr oder minder grosse Mengen solcher Elemente ein (vergl. Fig. 9). Diese Erscheinungen lassen wohl keine andere Deutung zu als die, dass die letzteren nichts Anderes, als ausgewanderte farblose Blutzellen sind. Eine, auch nur theilweise anderweitige Herkunft lässt sich wohl mit Bestimmtheit ausschliessen; gegen eine Entstehung aus den am Rande befindlichen epithelioiden Tuberkelzellen spricht, abgesehen von der durch-

¹⁾ Einzelne Bacillen gelangen allerdings fast stets, namentlich in den späteren Stadien, nach aussen in die tuberkelfreie Umgebung (vergl. Fig. 8, 9 und 5) und geben später zur Apposition neuer Tuberkelknötchen an die alten Veranlassung.

greifenden histologischen Verschiedenheit der beiden Zellformen und dem Mangel jeglicher Uebergangsbilder zwischen ihnen, der Umstand, dass von dem Zeitpunkt ab, wo leukocytaire Gebilde im Tuberkel in allmähig wachsender Menge sich ansammeln, die Karyokinesis innerhalb desselben so gut wie gänzlich sistirt; gegen eine, auch nur ganz partielle, Bildung der in Rede stehenden Elemente aus den Bindegewebszellen der tuberkelfreien Zwischenstrecken und nachträgliche Einwanderung dieser Tochterzellen in die Tuberkelherde plaidirt aber ebenfalls die weitgehende morphologische Differenz junger, von ihrem ersten Entstehen beobachteter Tochterzellen der Bindegewebskörper und der Leukocyten, und die völlige Abwesenheit von Uebergangsformen zwischen ihnen, sowie vor Allem die Thatsache, dass an den Bindegewebszellen der Zwischenstrecken zwischen den mehr oder minder weit in der Entwicklung vorgerückten Tuberkeln nur dort Kerntheilungen zu finden sind, wo Tuberkelbacillen in ihnen oder in ihrer Nähe liegen, wo also mit anderen Worten bereits der erste Beginn einer neuen Tuberkelbildung vorhanden ist, dieser aber, wie durch oben mitgetheilte directe Beobachtungen erwiesen, nicht zur Production lymphoider, sondern ausschliesslich epithelioider Elemente führt; das Hervorgehen schliesslich der lymphoiden Tuberkelelemente durch Theilung von präexistirenden Lymphkörperchen des Irisparenchyms, sowohl der normal vorhandenen, als der durch den Entzündungsprocess neu hinzugekommenen, ist deshalb auszuschliessen, weil an den lymphatischen Elementen weder innerhalb noch ausserhalb der Tuberkel die geringsten Anzeichen von karyomitotischer Theilung, welche wir nach den neuesten bedeutsamen Entdeckungen von Flemming¹⁾ als den sicher erwiesenen Proliferationsmodus leukocyitärer Elemente betrachten müssen, zu beobachten sind. Allerdings findet man unter den Leukocyten in und um den Tuberkel, wenn auch um diese Zeit erst vereinzelt, solche, welche statt des einfachen, relativ grossen Kernes mehrere kleine, meist kleeblatt- oder hufeisenförmig zusammenhängende, ihrem Gesammtumfange nach den Umfang des einfachen Kernes deckende Kerne enthalten (vergl. Figg. 8 und 9: m. L.); dass indessen diese²⁾ directen Kernspaltungen Vorläufer einer

¹⁾ Flemming, Die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen etc. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 24. H. 1. S. 50ff.

²⁾ Dass es überhaupt keine directe, zu wirklicher Zellvermehrung führende Theilung (Fragmentirung, van Beneden, J. Arnold) von Leukocytenkernen gäbe, bin ich, Angesichts der mehrfachen hierfür sprechenden Beobachtungen von Bizzozero (vergl. Virchow's Archiv. Bd. 95. S. 33), Stricker (Vorlesungen über allgemeine Pathologie. S. 289), Klein (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1870. No. 2), Ranvier (Traité technique d'histol. p. 161), Arnold (Virchow's Archiv. Bd. 93 u. Bd. 95), Lavdowsky (Virchow's Archiv. Bd. 96), Stöhr (Virchow's Archiv. Bd. 97) natürlich weit entfernt zu behaupten; meine Zweifel beziehen sich nur auf die an

wirklichen Zellvermehrung seien, ist nicht nur nicht bewiesen, sondern sogar recht unwahrscheinlich: man findet, wie bekannt, Leukocyten mit ebensolchen Kernen erstens in ziemlich grosser Zahl im circulirenden Blute, woselbst Zellneubildungen nach Allem, was wir über die Physiologie und die histologische Geschichte des lebenden kreisenden Blutes wissen (abgesehen vom Embryo [vergl. namentlich die Untersuchungen von Bizzozero, Virchow's Archiv. Bd. 95], wo der eigentliche Boden der Blutkörperchenneubildung aber wahrscheinlich auch nicht das strömende Blut selbst, sondern die Wand der embryonalen Gefässe ist, von wo aus die neugebildeten oder noch in der Theilung begriffenen Blutkörperchen besonders leicht dem circulirenden Blute beigemischt werden können), kaum stattfinden dürften; es weist vielmehr Alles darauf hin, dass in der Blutbahn nur ein allmäliger Untergang der Blutkörperchen, rother wie weisser, sich vollzieht¹⁾; man weiss ferner, dass die zelligen Elemente des Eiters fast sammt und sonders die Charaktere der eben beschriebenen mehrkernigen Leukocyten darbieten, obwohl, wie allseitig²⁾ anerkannt, die „Eiterkörperchen“ entwicklungsunfähige, dem Zerfall entgegengehende Zellgebilde darstellen.

Wir werden demnach wohl nicht fehlgehen, wenn wir die Zerschnürungsvorgänge an den Kernen der aus den Gefässen des in tuberkulöser Entartung begriffenen Irisparenchyms ausgetretenen Leukocyten lediglich als Zerfallerscheinungen, nicht Proliferationerscheinungen betrachten und nach Alledem nur eine Quelle der leukocytären Elemente des Tuberkels der Iris zulassen, nämlich die der Einwanderung resp. Einschwemmung extravasirter farbloser Blutzellen in die präformirten Epitheloidzellenherde. Freilich könnte gegen diese Auffassung der Einwand erhoben werden, dass die Majorität der farblosen Blutzellen nicht, wie

meinen Objecten ausschliesslich von mir gesehenen, oben beschriebenen, allgemein bekannten und weitverbreiteten Zerschnürungsformen der Leukocytenkerne, Zweifel, die die Mehrzahl der pathologischen Histologen jedenfalls mit mir theilen dürfte. Auch Flemming, der in seiner neuesten Arbeit (l. c.) diese Formen erwähnt und abbildet (l. c. Figg. 10 und 13) hält ihre Bedeutung als Zelltheilungserscheinungen für fraglich und unerwiesen.

¹⁾ Dem widerspricht nicht, dass bisweilen einzelne Zellen mit unzweifelhaften Kerntheilungsfiguren im circulirenden Blute des fertigen Thierkörpers vorkommen (gesehen von Flemming im leukämischen Blute an farblosen Zellen, von Peremeschko im Blute erwachsener Frösche an farbigen Blutzellen (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1879. No. 38) — denn diese Elemente können sehr wohl von ihren Entstehungsorten — dem Knochenmark, den Lymphdrüsen — aus im Zustande der Theilung dem Blute zugeführt worden sein.

²⁾ Selbst Ziegler, der Hauptvertreter der Ansicht von der Entwicklungsfähigkeit der ausgewanderten farblosen Blutkörperchen, hält die „mehrkernigen“ Leukocyten für dem Tode verfallene Elemente (vergl. Ziegler, Lehrb. d. pathol. Anat. S. 160).

die überwiegende Mehrzahl unserer lymphatischen Tuberkelzellen, protoplasmaarme, einkernige, sondern protoplasmareiche, meist mit jenen eben besprochenen gespaltenen, oder in mehrere kleinere Theilstücke zerfallenen Kernen versehene Gebilde seien, welche letztere sich unseren Beschreibungen und Abbildungen zufolge nur in ausgesprochener Minderheit in den Tuberkelherden vorfinden. Dem gegenüber lässt sich jedoch anführen, dass die Annahme von dem numerischen Uebergewicht der protoplasmareichen mehrkernigen Leukocyten für das lebende, normal circulirende Blut nicht zutrifft; wenn man normale Bulbi lebenden Thieren exstirpirt und dieselben augenblicklich den fixirenden Flüssigkeiten (namentlich der verdünnten Chromsäurelösung) überliefert, so zeigt sich bei der nachträglichen Untersuchung von Schnittpräparaten, dass die entschiedene Mehrzahl der farblosen Körperchen des Gefässinhaltes die Form unserer protoplasmaarmen, einkernigen leukocytären Tuberkelelemente hat. Auch in den früheren Stadien der diffusen Entzündung, in welche die Iris durch die Entwicklung des tuberkulösen Processes allmählig versetzt wird, ist dieses Verhältniss noch nachweisbar (vergl. die Gefässe: G. m. I. auf Figg. 7, 8 und 9). Später allerdings, wenn die diffuse Entzündung sich mehr und mehr steigert, die Randstellung und Extravasation der farblosen immer ausgeprägter und massenhafter sich entfaltet, überwiegen in den entzündlich alterirten Gefässen die protoplasmareichen mehrkernigen Leukocytenformen über die protoplasmaarmen einkernigen Varietäten¹⁾, aber dann findet man auch in den Tuberkeln, wie wir gleich sehen werden, eine sehr erhebliche Quantität der erstgenannten Elemente angesammelt.

Immer reichlicher wird nunmehr von Tage zu Tage die Zahl der in die Tuberkelherde eingeschlossenen Bacillen, und Hand in Hand damit geht eine immer massenhaftere Ansammlung von Leukocyten in

¹⁾ Wie diese Erscheinung zu erklären sei, muss dahingestellt bleiben; möglich, dass die stärkere Alteration der Gefässwand gerade das Anhaften der protoplasma-reicheren Leukocyten begünstigt; möglich, dass bei stärkerer entzündlicher Circulationsstörung eine Metamorphose der einkernigen protoplasmaärmeren Varietäten in die mehrkernigen protoplasmareicheren innerhalb der erkrankten Gefässe stattfindet (vergl. Rindfleisch's bekannte Beobachtung über das „Mehrkernigwerden“ der farblosen Blutzellen bei Kohlensäureüberladung des Blutes); möglich, dass beide Momente bei dem Zustandekommen der fraglichen Erscheinung concurriren. Wie dem auch sein möge — jedenfalls erklärt obige Thatsache theilweise das bisher räthselhafte Factum, dass bei den chronischen Entzündungen vorzugsweise die kleinen einkernigen, bei den acuten Entzündungen vorzugsweise die grösseren, meist mehrkernigen Leukocyten in den Geweben auftreten; ausserdem wird jedoch hierbei in Betracht zu ziehen sein, dass bei den acuten Entzündungen, wo das Gewebe, im Gegensatze zu den chronischen, in Folge der rapiden und massenhaften Ansammlung leukocytärer Elemente, schnell zerfällt („abscedirt“) ein extravasculärer Kernzerfall von ursprünglich einkernigen farblosen Blutzellen eintritt.

diesen Herden, welche dadurch für die Betrachtung bei den gewöhnlichen Mikroskopen vollständig die Structur eines kleinzelligen lymphatischen Gewebes, also desjenigen Texturbildes annehmen, welches Virchow hauptsächlich zur Grundlage seiner allbekannten Untersuchungen diente, und in welchem er glaubte, die Originärform aller und jeder echten Tuberkelbildung gefunden zu haben. Die Untersuchung mit Oelimmersion (Zeiss $\frac{1}{12}$) und Abbe'scher Beleuchtung (ohne oder mit ganz weiten Blenden) lässt jedoch auch in diesen anscheinend rein lymphatisch construirten Tuberkeln die grundlegende Structur des Epithelioidzellentuberkels, durch die dichtgedrängte Lymphkörpercheninfiltration hindurch, herauserkennen. Beim weiteren Fortschreiten des Processes wird dies freilich mehr und mehr unmöglich, namentlich im Centrum der Tuberkel, wo in der letzten Zeit, unmittelbar vor dem Eintritt des sogleich näher zu schildernden Zerfalls der Tuberkelstructur, entsprechend der grössten Dichtigkeit der Bacilluswucherung daselbst, eine ganz besonders dichte Leukocytenaggregation Platz greift (vergl. Fig. 5 bei L. T.). Die Epithelioidzellen bewahren anfänglich inmitten der sie um- und überlagernden Leukocyten, und trotzdem gerade ihr Leib es ist, welcher von den proliferirenden Bacillen vorzugsweise in Beschlag genommen wird, während in der Substanz der Leukocyten nur verhältnissmässig selten Bacillen zu finden sind, ihr normales histologisches Aussehen, besonders auch hinsichtlich der Kerne; Kerntheilungen finden jedoch an ihnen, soviel ich gesehen, in dieser Periode der Tuberkelentwicklung gar nicht mehr statt.

Wenn die lymphatische Infiltration des Tuberkels ihren Höhepunkt erreicht hat, dann entziehen sich, wie eben erwähnt, auf Schnittpräparaten die Epithelioidzellen fast gänzlich der deutlichen Beobachtung, und man kann ihr weiteres Schicksal dann mit Genauigkeit nur auf Zupfpräparaten verfolgen. Klar zu übersehen ist jedoch auch auf Schnittpräparaten das fernere Geschick und der schliessliche Untergang der leukocyitären Tuberkelemente. Diese, welche anfänglich, und auch in den vorgerückteren Stadien der lymphoiden Umwandlung der Tuberkelstructur, hauptsächlich in der Form einkerniger „Lymphkörperchen“ aufgetreten waren, zeigen in der letzten Periode der Tuberkelentwicklung vielfach auch das histologische Gepräge mehrkerniger Lymphzellen, typischer Eitorkörperchen; zu einer eigentlichen eitrigen Schmelzung des Tuberkelgewebes aber kommt es dabei nicht; die Textur bleibt fest, so lange die leukocyitären Elemente des Tuberkelherdes noch in ihrer Form erhalten sind, und hierdurch unterscheidet sich letzterer auch in der letzten Epoche seines lymphoiden Lebensstadiums durchgreifend von einem miliaren Abscess. Allmählig beginnt nun aber, und zwar vom Centrum aus, das Absterben und der Zerfall der Tuberkelzellen. Soviel ersichtlich, sind es zuvörderst die leukocyitären Gebilde, welche dem Untergang anheimfallen: sie nehmen ein atrophisches, geschrumpftes

Aussehen an, ihre Contouren werden unregelmässig, eckig, die Kerne, sowohl die grösseren einfachen, als auch die kleineren mehrfachen, zerbröckeln, erst in umfänglichere, dann immer winzigere Theilstückchen, das Zellprotoplasma verschwindet (? löst sich auf), die zerfallende Kernsubstanz wird frei und es resultirt daraus schliesslich ein, in der ersten Zeit noch intensiv in Kernfärbemitteln tingirbarer, in dem nunmehr locker werdenden Grundgewebe suspendirter Kerndetritus, welcher jedoch allmählig seine Färbbarkeit einbüsst, und in eine, die Kernfärbung absolut verweigernde, moleculare Detritusmasse übergeht. Unterdess sind auch, wie Zupf- event. Deckglastrockenpräparate lehren, an den epithelioiden Tuberkelzellen regressive Metamorphosen eingetreten: ihr Leib fängt an zu schrumpfen, die Kerne färben sich schlecht oder gar nicht, die einzelnen Elemente verkleben oft miteinander (ohne dass jedoch hierdurch die Abgrenzbarkeit gegen einander verloren ginge und mit „Riesenzellen“ auch nur entfernt ähnliche Bildungen daraus entstünden), und zuletzt sind aus den früheren Epithelioidzellen kernlose Schollen geworden, welche fast sämmtlich Bacillen und zwar nicht selten eine noch beträchtlichere Menge, als die lebenden Zelleiber¹⁾, einschliessen. Auf mit einfacher Kernfärbung behandelten Präparaten markirt sich jetzt das dem freien Auge als eine trübe gelbliche, dem Gefühle als schmierige Masse erscheinende Centrum der Tuberkel als eine trübgraue, homogene oder leicht körnig-streifig stratificirte Zone, in welcher an Präparaten mit vorausgegangener Bacillenfärbung eine ungeheure Zahl von Bacillen hervortreten, in so dichter, gleichmässiger Lagerung, dass von dem abgestorbenen und zerfallenen Gewebe selbst nur wenig zu sehen ist. — Vom Centrum aus schreitet der Zerfall in genau derselben Weise nach der Peripherie hin fort, bis schliesslich die ganze Tuberkeltextur in eine structurlose organische Substanz umgewandelt ist, welche auch alle bekannten chemischen Kriterien tuberkulöser Käsemassen des Menschen besitzt, d. h. also, wie diese der Hauptmasse nach aus einem geronnenen (Weigert) Eiweisskörper besteht, dem in mehr oder minder reichlicher Quantität Fetttröpfchen beigemischt sind. Auf den Trümmern des erödteten Gewebes aber wachsen mit unverminderter, ja anscheinend noch lebhafterer Energie die Tuberkelbacillen fort, bis sie schliesslich durch die, den unausbleiblichen Schlussact²⁾ der tuberkulösen Infection des

¹⁾ Von irgend welchen regressiven Metamorphosen der in die lebenden Tuberkelzellen eingeschlossenen Bacillen habe ich nicht die geringsten Andeutungen jemals wahrnehmen können (auch nicht an den nach Perlsuchimpfung so reichlich auftretenden bacillenhaltigen Riesenzellen), was ich mit Rücksicht auf die bekannten Anschauungen Metschnikoff's über die bakteriophage Thätigkeit der Tuberkelzellen, insbesondere der Tuberkelriesenzellen zu erwähnen nicht unterlassen will.

²⁾ Bevor es zu diesem Aeussersten kommt, bildet sich regelmässig ein fibrinös-

Auges bildende totale eitrige Liquescentz des Bulbus den festen Boden verlieren und mit dem abfliessenden Eiter nach aussen geschafft werden.

Es erübrigt nun noch, mit einigen Worten auf die histologischen Resultate der Vorderkammerimpfung mit Perlsuchtmassen einzugehen, weil diese sich insofern etwas anders als die durch Verimpfung von Impf-

eitriges Exsudat auf der Vorderfläche der Iris, welches die daselbst sichtbar gewesenen Tuberkeleruptionen mit einem dichten undurchdringlichen Schleier bedeckt. Ich habe die Gelegenheit nicht versäumt, das Verhalten des Endothels der vorderen Irisfläche zu der aufgelagerten Exsudatschicht in allen Fällen eingehend zu prüfen, da Michel in seiner Arbeit: *Iris und Iritis*, l. c., die etwas befremdliche Angabe gemacht hatte, dass das Endothel bei der fibrinös-eitrigen Iritis von dem entzündlichen Ergüsse von seiner Unterlage als continuirliches Häutchen abgehoben, und auf die freie Oberfläche des Exsudates zu liegen komme. In meinen Fällen war ein endothelialer Ueberzug auf dem Exsudate niemals zu constatiren, vielmehr war stets das Endothel entweder an seiner normalen Stelle unterhalb des Ergusses in continuo nachweisbar, oder es war der Zusammenhang der einzelnen Elemente des Häutchens gelockert, und eine mehr oder minder grosse Zahl der letzteren in regelloser Vertheilung den tieferen Schichten des Exsudates beigemischt. (An diesen desquamirten Endothelien konnte ich, beiläufig bemerkt, häufig karyokinetische Figuren nachweisen, jedoch nur an solchen Stellen, wo in der vordersten Grenzschrift Bacillen eingelagert waren, welches letztere in besonders verbreiteter Weise dann der Fall ist, wenn man die Tuberkelbacillen in Flüssigkeiten suspendirt, in die vordere Augenkammer einführt.) Auch bei anderweitigen, experimentellen oder spontanen, exsudativen Entzündungen der Iris habe ich nie eine continuirliche Abhebung des Irisendothels durch die entzündliche Ausschwitzung, sondern stets nur das soeben charakterisirte Verhalten des Endothels beobachten können, und auch Herr Dr. Heyne ist auf Grund einer, express zur Prüfung der obigen Angabe Michel's im hiesigen Institute angestellten Experimentaluntersuchung (*Die Veränderungen des Irisgewebes bei verschiedenen Augenerkrankungen*. Inaug.-Diss. Königsberg, April 1884) zu denselben Resultaten gelangt, wie ich. Es muss sich demnach bei den gegenheiligen Beobachtungen Michel's um atypische und ganz exceptionelle Vorkommnisse gehandelt haben. — Wie durch einen fibrinösen Erguss, soll nach Michel auch durch die Entwicklung von experimentellen oder spontanen Tuberkeln eine Abhebung des Endothelhäutchens der Iris zu Stande kommen, und zwar dann, wenn die Tuberkelbildung „zwischen Endothel und Irisgewebe“ vor sich geht. Nach meinen Beobachtungen entstehen aber an der genannten Stelle überhaupt keine Tuberkel, und es ist dies auch von vornherein deshalb nicht wohl möglich, weil zwischen Irisendothel und freiem Rand des Irisgewebes keine zellige Matrix präexistirt, von der die Tuberkel ihren Ausgang nehmen könnten. Soviel ich an meinen Präparaten sehe, ist Michel's eben besprochene Anschauung dadurch entstanden, dass zuweilen die Tuberkel sich hart an der Grenze des Irisgewebes aus den vordersten fixen Parenchymzellen (event. inclusive den angrenzenden Endothelien) entwickeln, und nun der aus der Wucherung der genannten Elemente hervorgegangene Zellenherd das ihn überziehende und mit ihm in geweblicher Contiguität bleibende Endothelhäutchen an der betreffenden Stelle emporbuckelt, resp. sich, nach Aufbrauch des alten Endothels durch Mitbetheiligung an dem tuberkulösen Proliferationsprocess, an der defect gewordenen Partie mit einem neuen Endothelstratum bedeckt, welches sich, an der Basis des in den Vorderkammerraum convex vorspringenden Knötchen, mit den Elementen der intact gebliebenen Endothelstrecken in Verbindung setzt.

tuberkeln erzielen gestalten, als dabei unter den zelligen Elementen des Iristuberkels häufig auch mehr- und vielkernige Epithelzellen, darunter auch solche mit den Kennzeichen echter Langhans'scher Riesenzellen, hervortreten (vergl. Fig. 9). Diese mehr- und vielkernigen Protoplasmakörper bilden sich hier, wie die Beobachtung lehrt, in jener Periode der oben geschilderten Tuberkelentwicklung, wo die Kerntheilungen an den Epithelioidzellen anfangen spärlicher zu werden, und es noch nicht zu einer nennenswerthen Einwanderung von Leukocyten in die Tuberkelherde gekommen ist. Die Entstehung der genannten vielkernigen Bildungen lässt sich offenbar a priori auf zweierlei Weise erklären: entweder durch Kernvermehrung und Protoplasmazunahme einer einzigen Epithelioidzelle, oder durch Verschmelzung mehrerer solcher. Ich entscheide mich, obwohl es mir zur Zeit noch nicht gelungen ist, den untrüglichen Beweis für ihre Richtigkeit durch den Nachweis karyokinetischer Figuren innerhalb der mehr- und vielkernigen Zellen zu erbringen, für die erstere Annahme. Eine Entstehung einheitlicher mehrkerniger Zellkörper durch Verschmelzung von mehreren kernhaltigen zelligen Elemente kommt zwar im Pflanzen- und niederen Thierreich vielfach vor¹⁾, bei den höheren Thieren und beim Menschen ist jedoch ein solcher Vorgang nicht sicher erwiesen²⁾; dagegen ist durch die Untersuchungen Flemming's³⁾ die Bildung grosser vielkerniger Protoplasmamassen durch karyokinetische Kernvermehrung einer einzigen Zelle positiv festgestellt. Ich hoffe daher, dass es noch gelingen wird⁴⁾, den letzteren Entstehungsmodus auch für die mehrkernigen Epithelioid- und Riesenzellen des Tuberkels nach-

¹⁾ Vergl. die Anführung der einschlägigen Thatsachen bei Ziegler: „Herkunft der Tuberkel Elemente“, l. c.

²⁾ Rustizky (Virchow's Archiv. Bd. 59) will zwar ein Mal ein Verschwimmen von vier Knochenmarkzellen zu einer Riesenzelle direct beobachtet haben, indessen steht diese Beobachtung zu vereinzelt da, um als völlig beweisend angesehen werden zu können. Lang, Thoma, G. Weiss, Arnold und seine Schüler u. A. nehmen zwar auf Grund ihrer histologischen Untersuchungen an, dass die Riesenzellen, insbesondere die des Tuberkels, durch Verschmelzung von epithelioiden (resp. epithelialen) Zellen entstehen, einen irgendwie directen Beweis für diese Annahme liefern ihre Beobachtungsergebnisse jedoch nicht (vergl. über die Arbeiten der genannten Forscher, sowie über den Inhalt der Riesenzellliteratur überhaupt die neueste kritische und experimentelle Untersuchung über Riesenzellen von E. Marchand, Virchow's Archiv. Bd. 93).

³⁾ Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. XVIII. S. 189 ff.

⁴⁾ Leider war es mir nicht möglich, neustens, seitdem ich mit der Technik der Untersuchung auf Kerntheilungsfiguren vertrauter geworden, als es früher der Fall sein konnte, frisches Perlsuchtmaterial zu erhalten; sobald letzteres geschehen sein wird, beabsichtige ich weitere Untersuchungen über den obigen, noch nicht definitiv erledigten Punkt anzustellen. — Nachschrift. Unterdeß ist es mir einige Male geglückt, Tuberkelzellen mit mehrfachen Kernfiguren aufzufinden. Vergl. die späteren Capitel der Arbeit.

zuweisen, und zwar um so mehr, als sich aus meinen Beobachtungen über die histologische Entwicklung des Tuberkels nirgends ein directer Hinweis für, wohl aber ein, meines Erachtens, sehr gewichtiges Argument gegen die Confluenztheorie ergeben hat.

Wenn wir mit den Vertretern dieser Theorie annehmen, dass die Riesenzellen aus den Epithelioidzellen dadurch hervorgehen, dass letztere durch die regressive Metamorphose, welcher die Tuberkelstructur anheimfällt, in einen Zustand gerathen, welcher ein stellenweises Zusammenfliessen derselben begünstigt, so wäre zu erwarten, dass ein solches Zusammenfliessen auch bei der durch Impftuberkel erzeugten Iristuberkulose, die sich ja bezüglich der Genese, Form, Zahl und regressiven Metamorphose der Epithelioidzellen in keiner Weise von der durch Perlsuchtimpfung entstandenen unterscheidet, stattfinden, dass also auch bei ihr mehrkernige und Riesenzellen sich bilden müssten. Dies ist aber, wie erwähnt, nicht der Fall! Lässt die Confluenzhypothese also dieses Factum völlig unerklärt, so vermag dagegen die Proliferationstheorie ein, wie ich glaube, ziemlich befriedendes Verständniss desselben zu gewähren. Dieser Theorie nach kommt die Riesenzellbildung dadurch zu Stande, dass die Zelltheilung mit der Kerntheilung nicht gleichen Schritt hält, dass erstere mehr oder minder lange Zeit ausbleibt, während die Kerne fortfahren, sich zu theilen. A priori leuchtet ein, dass derartige Stockungen (Bildungshemmungen) in dem regulären Ablauf des Zelltheilungsvorganges leicht werden eintreten können, wenn der die Zellproliferation anregende Reiz nicht stark genug ist, um sie über ihr erstes Stadium hinaus zum vollen Abschluss zu führen, sich also mit Kernproliferation erschöpft, und dass andererseits auch unter ihr sonst günstigen Bedingungen, die Riesenzellbildung wird unterbleiben können, wenn der betreffende Reiz in allzugrosser Intensität auf die Gewebe einwirkt. Gleich verschiedenen anderen Fremdkörpern von bestimmter Reizkraft¹⁾ besitzen nun die Tuberkelbacillen an und für sich

¹⁾ Durchaus nicht jedweder Fremdkörper vermag, wie bekannt, Riesenzellentwicklung hervorzurufen. So sehen wir beispielsweise, dass der Kohlenstaub, trotzdem er oft in recht grossen Partikeln in das Lungengewebe eindringt, für letzteres völlig oder nahezu völlig indifferent ist. Ebenso wie Kohle verhalten sich sehr viele andere anorganische, und bisweilen selbst organische Fremdkörper. Unter den letzteren sind Pflanzenfäserchen aller Art, Seidenfädchen, Kaninchenhärchen u. dgl. besonders geeignet (vergl. des Verf.'s einschlägige Untersuchungen: Ueber die sog. Organisation des Thrombus. Leipzig 1877; ferner: Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. No. 45, und Ibidem 1878. No. 13), Riesenzellen, insbesondere auch solche vom Charakter Langhans'scher, zu provociren, doch auch sie nicht unter allen Umständen. So fand Verf., dass um nicht carbolisirte Seidenfäden die Riesenzellbildung häufig ausbleibt, um carbolisirte dagegen, welche eine lebhaftere und anhaltendere Zellenproliferation bewirken, als jene, sie stets stattfindet, vorausgesetzt, dass nicht gleichzeitig anderweitige Einflüsse auf das Gewebe einwirken, welche

die Fähigkeit, eine zur Riesenzellbildung tendirende Proliferation der fixen Gewebszellen auszulösen; wenn jedoch ihre Menge und Wachstumsenergie eine sehr grosse wird, wie eben bei der durch Impftuberkel bewirkten Iristuberkulose, so geräth die Zellproliferation in ein so schnelles Tempo, dass die Zelltheilung der Kerntheilung jeweilen immer auf dem Fusse nachfolgt, mithin also nur einkernige, oder höchstens da und dort 2—3 kernige, nicht aber auch mehrkernige und Riesenzellen gebildet werden. Bei der durch Perlsuchtimpfung erzeugten Iristuberkulose ist dagegen notorisch die Menge und, wie es scheint, auch die Proliferationsgeschwindigkeit der die Iris invadirenden Parasiten, von vornherein wenigstens, eine erheblich geringere als bei der durch Impftuberkelimpfung inducirten Iristuberkulose¹⁾; unter diesen Verhältnissen kommt also dasjenige Moment in Wegfall, welches wir oben als Ursache des Ausbleibens der Riesenzellbildung bei der durch Impftuberkelimpfung entstandenen Iristuberkulose angenommen hatten.

Mithin lässt sich, wenn wir uns auf den Boden der Proliferationstheorie der Riesenzellbildung stellen, für die auf den ersten Blick so frappirende Erscheinung, dass nach Perlsuchtimpfung mehrkernige Epithelioid- und Riesenzellen in den Iristuberkeln auftreten, nach Impftuberkelübertragung dagegen keine, ein Verständniss gewinnen, während, wie erwähnt, die Confluenzhypothese uns jede Erklärung derselben schuldig bleibt²⁾.

entweder, wie z. B. das Jodoform (E. Marchand) die Lebhaftigkeit der Gewebszellenproliferation herabsetzen, oder wie z. B. septische Infectionsorganismen an Stelle der gewebsbildenden (productiven) eine destruirende, eitrige Entzündung herbeiführen.

¹⁾ Es erklärt sich das erstere Moment leicht daraus, dass die Perlknoten unter allen Umständen sehr viel bacillenärmer als die Impftuberkel sind. Die Folge davon ist, dass sich die Perlsuchtbacillen weniger massenhaft in der Iris verbreiten und weniger schnell daselbst zu Schwärmen und Nestern heranwachsen, als die Impftuberkelbacillen, und demgemäss sich auch der tuberkulöse Process in der Iris nach Perlsuchtimpfung weniger energisch entwickelt, als nach Uebertragung von Impftuberkeln: das Incubationsstadium währt länger und auch die Erscheinungen der diffusen acuten Iritis setzen später und allmäliger ein; histologisch ist die geringere Zahl der Kerntheilungsfiguren und das längere Stehenbleiben der Tuberkelformationen auf dem Stadium des reinen, d. h. nicht mit Lymphzellen gemischten Epithelioidzellentuberkels augenfällig. Das zweitgenannte Moment, die geringere Proliferationsenergie der Perlsuchtbacillen gegenüber derjenigen der Impftuberkelbacillen, auf welche ich aus dem Grunde schliessen möchte, weil auch nach Impfung mit relativ sehr bacillenreichen Perlsuchtmassen der Verlauf der Iristuberkulose doch noch ein langsamerer ist, als es die blosse Differenz der Bacillenmenge erklärlich machen würde, lässt sich vielleicht darauf beziehen, dass sich die Perlsuchtbacillen in ihrer Vegetation erst dem neuen Nährboden des Kaninchenkörpers anpassen haben, während die Impftuberkelbacillen demselben bereits accommodirt sind.

²⁾ Für die Richtigkeit der hier vertretenen Auffassung, dass die oben besprochene Differenz bezüglich des Auftretens der Riesenzellentwicklung einzig und allein

Was die eigenthümliche Rand- und event. Radiärstellung der Kerne der Tuberkelriesenzellen anlangt (vergl. Fig. 9 bei R. Z.), wodurch sich dieselben, wenn auch nicht durchgreifend¹⁾, von Riesenzenen anderer Genese unterscheiden, so hat man geglaubt²⁾, grade diese Erscheinung mit der Confluenzhypothese besser erklären zu können, als mit der Proliferationstheorie, indem man darauf hinwies, dass, wenn man sich die Elemente der zelligen Auskleidung röhrenförmiger Gebilde (Drüscanäle, Blut- und Lymphgefässcapillaren) mit einander „verschmolzen“ dächte, das Bild der Riesenzele mit wandständigen Kernen dadurch eo ipso gegeben sein würde. Dieser, den Entstehungsmodus veranschaulichenden Auffassung, für welche man vielfach auch positive Belege in

durch die allzugrosse Massenhaftigkeit und Schnelligkeit der Bacilluswucherung bei der durch Impftuberkelübertragung hervorgerufenen Iristuberkulose, und nicht etwa durch irgend welchen specifischen Unterschied zwischen Perlsuchtbacillen einerseits und Impftuberkelbacillen andererseits bedingt ist, plaidiren, soviel ich sehen kann, sämtliche einschlägige Thatsachen. Wie schon erwähnt, kommt es nach Impftuberkelimpfung zwar auch in den secundär ergriffenen Organen nur mehr ausnahmsweise zur Riesenzelebildung, weil auch hier die Bacillenentwicklung noch immer in sehr massiger und rapider Weise Platz greift, aber sie fehlt doch eben daselbst nicht ganz, und man darf um so eher darauf rechnen, ihr auch in den nach Impftuberkelbacillenübertragung entstehenden Tuberkeln der inneren Organe häufiger oder sogar regelmässig zu begegnen, je bacillenärmer dieselben verhältnissmässig sind (vergl. Capitel C. und F. dieser Arbeit). Besonders einleuchtend wird dieses Sachverhältniss illustriert durch das Factum, dass erstens nach frühzeitiger Exstirpation der mit Impftuberkelmassen inficirten Bulbi, wodurch der schnellen Ueberfluthung des Körpers mit Bacillen Einhalt gethan wird, sowohl in den nächstgelegenen Lymphdrüsen, als auch in entfernteren Organen, ziemlich zahlreiche typische Tuberkelriesenzellen in den Tuberkeln zu finden sind, und dass zweitens nach Verfütterung von relativ geringen Quantitäten von Impftuberkelbacillen, besonders solchen, die durch Fäulniss in ihrer pathogenen Wirkung abgeschwächt sind (vergl. des Verf.'s Mittheilung: Ueber die Uebertragbarkeit der Tuberkulose durch die Nahrung etc. Centralblatt für klinische Medicin. 1884. No. 2), die Tuberkelherde in Hals- und Mesenteriallymphdrüsen und in der Leber, bei evidenter Bacillenarmuth, constant mehrkernige Epithelioid- und Riesenzenen aufweisen. Auch die Beobachtungen an menschlichen Tuberkeln stimmen mit unserer obigen Auffassung gut überein: die sehr bacillenarmen Producte der scrophulösen Lymphdrüsentuberkulose, des Lupus, der tuberkulösen Gelenkfungi etc. enthalten stets sehr reichliche, die sehr bacillenreichen Knötchen der ganz acuten Miliartuberkulose wenig oder gar keine, die mässig bacillenreichen Herde der chronischen Miliartuberkulose mässig reichliche Riesenzenen.

¹⁾ Friedländer, Weigert u. A. waren der Meinung, dass die Rand- und event. Radiärstellung der Kerne ein ausschliessliches Attribut der Tuberkelriesenzellen darstelle, indessen ist namentlich durch Verf. bewiesen, dass Riesenzenen mit wandständigen Kernen auch anderweitig, insbesondere auch um nichtspecifische Fremdkörper vorkommen (vergl. Fig. 1 und 2); andererseits sind auch, wie von verschiedenen Autoren mit Recht betont, nicht alle Tuberkelriesenzellen mit wandständigen Kernen versehen.

²⁾ Vergl. J. Arnold, ll. cc.

den histologischen Bildern zu finden gemeint hat, gegenüber ist jedoch erstens hervorzuheben, dass die Riesenzelle mit wandständigen Kernen auch innerhalb des Tuberkels solcher Organe entsteht, welche, wie z. B. die Hornhaut, die Gefässintima etc., frei von Gefässen und auch von Drüsen aller Art sind, und in gefässhaltigen, aber drüsenlosen Organen erst zu einer Zeit, wo durch den tuberkulösen Wucherungsprocess die Blut- und Lymphgefässe zur Seite gedrängt oder in ihm aufgegangen sind, und zweitens, dass auch in drüsigen Organen, den Nieren z. B., jede Riesenzellbildung nach Impftuberkelimpfung in der Regel (s. oben) ausbleibt, obwohl hierbei, wie wir später noch genauer sehen werden, die Drüsencanäle constant ganz dieselben passiven und im Wesentlichen auch dieselben activen Veränderungen innerhalb der Tuberkelherde erfahren, wie bei der, reichliche Riesenzellen producirenden, Perlsuchtimpftuberkulose, die Bedingungen zur event. „Verschmelzung“ der Drüsenepithelien also in beiden Fällen die gleichen wären. Der Versuch, das eigenthümliche Lagerungsverhältniss der Kerne in den Tuberkelriesenzellen durch einfache Confluenz des Epi- resp. Endothels von in die Tuberkel eingeschlossenen Drüsen- oder Gefässcanälen zu erklären, muss demnach wohl als gescheitert betrachtet werden. Ist dies aber der Fall, so spricht die Rand- und Radiärstellung der Kerne der Tuberkelriesenzellen direct gegen die Confluenzhypothese, weil durch einfache Verschmelzung regellos nebeneinander liegender kernhaltiger Zellen natürlich niemals eine randständige, sondern nur eine diffuse Anordnung der Kerne in dem Confluenzprotoplasma resultiren könnte. Weit eher vermag uns dagegen die Proliferationstheorie zu einer Erklärung der genannten Erscheinung zu verhelfen. Bei dem Studium der Riesenzellbildung um nicht spezifische Fremdkörper war mir aufgefallen, dass Randstellung der Kerne in diesen Riesenzellen nur dann zu beobachten ist, wenn der Fremdkörper allseitig vom Protoplasma der Riesenzelle umflossen ist, liegt letzteres dem Fremdkörper nur an, liegt dieser also ausserhalb der Riesenzelle, dann ist die Vertheilung der Kerne stets eine regellose. Diese Beobachtung, welche E. Marchand bei seinen Untersuchungen durchaus bestätigt gefunden, und mehrfach in seiner oben citirten Arbeit hervorgehoben hat, musste selbstverständlich den Gedanken erwecken, dass die Randstellung der Riesenzellkerne von der Anwesenheit des Fremdkörpers im Protoplasma der vielkernigen Masse in irgend einer Weise abhängig sei, und zwar durfte man sich den Zusammenhang der Erscheinungen wohl so vorstellen, dass von dem, in den Leib der Riesenzelle eingeschlossenen Fremdkörper Strömungen im Protoplasma angeregt werden, welche die, nach dem Einschluss, durch karyokinetische Theilung neugebildeten Kerne verhindern, sich in die Nähe des Fremdkörpers zu lagern, ja dieselben sogar nöthigen, sich in möglichst grossem Abstand von ihm festzusetzen. Hieraus würde bei

centraler Position des Fremdkörpers eine peripherische, bei polarem Situs des ersteren eine antipolare Lagerung der Kerne resultiren müssen, wie dies im Allgemeinen¹⁾ auch der Fall ist (vergl. unsere Figg. 1 und 2). R. Koch hat nun, und zwar ganz unabhängig von meinen und E. Marchand's bereits mitgetheilten, aber bisher nicht näher erörterten Beobachtungen, gefunden²⁾, dass bei den Tuberkelriesenzellen ganz ähnliche Beziehungen der Lage zwischen den Kernen und den eingeschlossenen Fremdkörpern obwalten, wie bei unseren gewöhnlichen Fremdkörperriesenzellen, und Koch, der, wie wir, der Proliferationstheorie huldigt, ist deshalb gleichfalls geneigt anzunehmen, „dass eine Art von Antagonismus zwischen den Kernen der Riesenzelle und den von der Zelle eingeschlossenen Parasiten besteht, welche bewirkt, dass die Kerne von den Bacillen möglichst weit entfernt werden.“

Es bedarf die hier angeregte Frage der Wandstellung der Tuberkelriesenzellkerne, wir verhehlen es nicht, noch der weiteren Prüfung; immerhin dürften die angeführten Thatsachen vom Standpunkte der Proliferationstheorie aus ein Verständniss der bislang so räthselhaften Erscheinung der randständigen Lagerung der Kerne in den Tuberkelriesenzellen anzubahnen geeignet sein.

B. Die Histogenese des Hornhauttuberkels.

Von vornherein war zu erwarten, dass sich in dem denkbar einfach structurirten, nur aus einem etwas modificirten fibrillären, gefässlosen Bindegewebe bestehenden, und noch dazu absolut durchsichtigen Cornealparenchym die allmähliche Entwicklung des tuberkulösen Processes sich noch besser und reiner, d. h. ungemischt mit den von den Gefässen ausgehenden Complicationen, werde beobachten lassen, als an dem gefässhaltigen und weit weniger durchsichtigen Irisgewebe. In dieser Erwartung wurde man jedoch, wenigstens in Betreff des letzteren Punktes, getäuscht, wie sich aus dem Folgenden ergeben wird.

Die Hornhauttuberkulose kann experimentell auf zweierlei Weise hervorgebracht werden; erstens durch directe Infection von tuberkelbacillenhaltiger Flüssigkeit resp. Inoculation von bacillenhaltiger Substanz in die Cornea (am zweckmässigsten in das Centrum derselben), zweitens durch Importation von mit Bacillen versehener Tuberkelmasse durch eine Schnittwunde am Cornealrand in die vordere Augenkammer.

¹⁾ Eine Ausnahme von diesem Lagerungsverhältniss müssen natürlich diejenigen bereits gebildeten Kerne machen, welche bei erfolgreichem Einschluss des Fremdkörpers bereits eine feste Stellung in der Nähe desselben gewonnen haben.

²⁾ Mittheil. a. d. Kaiserl. Gesundheits-Amt. II. S. 19.

Betrachten wir zuerst die Entwicklung und den Verlauf der auf ersterem Wege, durch Injection bacillenreicher Flüssigkeit¹⁾ ins Hornhautcentrum, erzielten Tuberkelbildung, so ist zunächst zu erwähnen, dass in den ersten Tagen nach der Injection, mit Ausnahme einer feinen punktförmigen Trübung an der Injectionsstelle, in der inficirten Cornea makroskopisch nichts Krankhaftes zu bemerken ist. Vom 5., 6. Tage ab fängt jedoch die kleine punktförmige Trübung an sich etwas zu verbreitern; das Epithelium lockert sich, wird allmählig abgestossen und es entsteht nun ein kleines flaches Geschwürchen mit weisslichem Rand und Grunde, welches in der Folgezeit sowohl nach der Tiefe als nach den Seiten hin sich vergrössert. Am 8., 9. Tage treten am Geschwürsrande stecknadelspitz- und darüber grosse weissliche Knötchen hervor, welche an ihren inneren Partien mit dem weisslichen Infiltrat des Geschwürsrandes unmittelbar zusammenhängen. Indem sich nun die Geschwürsstelle mehr und mehr ausdehnt, die am Rande derselben befindlichen Knötchen grösser und grösser werden, und immer neue neben ihnen auftreten, entstehen etwa vom 14.—16. Tage ab, auch in einiger Entfernung derselben, mitten in der wasserklaren Cornealtextur, allerfeinste weissliche Knötchen, welche von Tage zu Tage an Umfang zunehmen.

Im weiteren Verfolge der Beobachtung schiessen ähnliche Knötchen in immer grösserer Entfernung von der Impfstelle auf — jetzt aber beginnt ein bisher nur schmaler, auf den äussersten Rand der Cornea beschränkter, Pannus in rapider Weise zu wachsen, um in kurzer Frist die gesammte Oberfläche der Hornhaut mit einem röthlichen undurchsichtigen Schleier zu überziehen; ihm voraus eilt eine ziemlich dichte rauchige Trübung, welche die Pellucidität des Gewebes auch an den noch nicht vom Pannus erreichten Strecken aufhebt oder doch stark beeinträchtigt, sodass der weiteren makroskopischen Beobachtung damit eine Grenze gesetzt ist.

Was nun die Resultate der mikroskopischen Untersuchung²⁾ der soeben geschilderten, mit blossen Auge sichtbaren Erscheinungen anlangt,

¹⁾ Dieselbe wurde in der Weise bereitet, dass bacillenreiche Tuberkelmasse frisch getödteter Thiere sorgfältig in ClNa-Lösung zerquetscht und der hierdurch gewonnene Tuberkelsaft durch ein feines Tuch colirt wurde. — Bei der Injection bedienten wir uns einer ganz feinen, eigens zu vorliegendem Zweck construirten Canüle mit minimaler rundlicher Stichöffnung.

²⁾ Die Methoden der Untersuchung waren die bei der Erforschung der Histogenese des Iristuberkels mit Erfolg angewandten; selbstverständlich wurden die kranken Hornhäute hauptsächlich auf Flachschnitten explorirt; bei der Anfertigung der letzteren diente auch an (in verdünnten Chromsäurelösungen) gehärteten Objecten mit Vortheil das Gefriermikrotom.

so ist zunächst eine von Tag zu Tag stärker werdende, auffallend üppig sich entfaltende Vermehrung der Bacillen, mit welcher alsbald eine massenhafte Ansammlung von Wanderzellen Hand in Hand geht, an der Impfstelle zu constatiren. Die Bacillen wachsen hierbei zu einer ähnlichen Sternfigur aus, wie sie von den Impfungen des Hornhautcentrums mit mikrococcenhaltigen Flüssigkeiten bekannt ist¹⁾, nur ist die Bacillenzellenfigur weniger regelmässig gestaltet und an den Rändern der einzelnen Strahlen nicht so scharf begrenzt, wie der Mikrococcenstern. Die Quelle der Wanderzellen, welche die Pilzfiguren durchdringen und zwischen den Strahlen derselben sich anhäufen, liegt klar vor Augen: es ist das Conjunctivalsecret, welches diese Elemente liefert, indem die leukocyten Bestandtheile desselben von der Einstichsstelle aus, deren anfänglicher Epithelverschluss, durch die wuchernden Bacillen mortificirt und gelockert, abgestossen wird, in Schaaren in den von der Pilzwucherung ergriffenen Cornealbezirk einwandern. Eine anderweitige Entstehungsart der im inficirten Hornhautcentrum auftretenden Leukocyten, welche hier grösstentheils, entsprechend den zelligen Elementen des Conjunctivalsecret, die Form mehrkerniger Lymphkörperchen besitzen, ist stricte abzulehnen: die Hornhautperipherie ist zu dieser Zeit noch so gut wie gänzlich frei von pathologischer Wanderzelleninfiltration und es können demnach also die Wanderzellen des Hornhautcentrums nicht von der Peripherie her zugewanderte farblose Blutkörperchen sein, und Karyokinesen der fixen Hornhautzellen sind um diese Zeit im Hornhautgewebe nicht zu beobachten; wo man die fixen Hornhautzellen überhaupt innerhalb des dichten Gemenges von Bacillen und Wanderzellen zu sehen bekommt, machen sie einen geschrumpften, atrophischen Eindruck, — die Leukocyten des Hornhautcentrums können also auch nicht Brut aus den fixen Bindegewebszellen sein²⁾. — Im weiteren Verlauf des Processes setzen sich nun neue, üppig wachsende, jetzt nicht mehr strahlig angeordnete, sondern zusammenhängende, annähernd rundliche Nester bildende Bacillencolonien an die Endpunkte der primären Bacillenfigur an, und im Bereiche der jüngsten dieser secundären Bacillenvegetationen gelingt es, wenn auch sehr sparsame, so doch vollkommen typische karyokinetische Figuren an den fixen Hornhautzellen und bald nachher

¹⁾ Vergl. über das Zustandekommen und die Architektur dieser Pilzfigur die neueste einschlägige Arbeit von Ortmann, Experimentelle Untersuchungen über centrale Keratitis. Inaug.-Diss. Königsberg, März 1884.

²⁾ Es bestätigen mithin obige Resultate die sorgfältigen Untersuchungen Ortmann's (l. c.), nach welchen die bei der acuten centralen Keratitis auftretenden Eiterzellen, nicht, wie Stricker, Böttcher u. A. meinten, Producte einer Proliferation der Hornhautzellen, sondern, wie Cohnheim vorausgesagt, vom Conjunctivalsecret her eingewanderte Leukocyten sind.

auch das Auftreten neugebildeter Zellen von epithelioidem Charakter zu entdecken. Allerdings sind diese letzteren hier stets gemischt mit einer Mehrzahl lymphoider Elemente, und nicht lange währt es, so dringen auch in das Gewebsterritorium dieser neuen Bacillusherde so zahlreiche Wanderzellen von dem mittlerweile in ein Geschwür umgewandelten Impfbezirk her ein, dass die fixen Gewebszellen ganz und gar von ihnen verdeckt werden und so die Structur des Lymphoidzellentuberkels erzeugt wird, noch ehe es zur typischen Ausbildung des Epithelioidzellentuberkels gekommen ist. Reichlicher ist die Karyomitosis der fixen Hornhautzellen und die unmittelbar daran sich anschliessende Neubildung epithelioider Zellen in den Gewebszonen der getrennt von der primären Bacillenansiedlung in den mehr peripheren Theilen der Hornhaut etwas weniger üppig als in den centralen, sich entwickelnden Bacillusnestern, die, Anfangs kleine, unregelmässige Gruppen von theils frei (d. h. nicht in Leukocyten eingeschlossen) in der Intercellularsubstanz, theils in den fixen Hornhautzellen (event. auch in den Saftlücken) liegenden Bacillen bildend, später zu annähernd kugelig begrenzten Herden anwachsen, zu constatiren, aber auch hier überschwemmen sehr bald die Wanderzellen, die jetzt nicht mehr allein vom ulcerirten Hornhautcentrum, sondern auch von der pannös afficirten Hornhautperipherie her den Bacillusvegetationen zuströmen, die im Aufbau begriffenen Epithelioidzellentuberkel, sodass die letzteren auch in diesen, entfernt von der Invasionspforte gelegenen Bezirken noch vor ihrer definitiven Ausbildung in Lymphoidzellentuberkel umgewandelt werden. Zur Bildung mehrkerniger Epithelioid- oder vollends Riesenzellen kommt es bei dieser, durch directe Inoculation von Tuberkelbacillen erzeugten Hornhauttuberkulose niemals; das einzige weitere Geschick, welches den in das Stadium der lymphoiden Tuberkel übergetretenen Producten derselben beschieden ist, ist der Untergang, der Zerfall, welcher sich in wesentlich gleicher Weise, nur, entsprechend der ersichtlich noch vehementeren Bacillenpropagation, noch schneller vollzieht, wie bei den Irisimpftuberkeln.

Weit weniger rapid, und im Ganzen völlig analog der Irisimpftuberkulose verläuft der tuberkulöse Process in der Cornea nach indirecter Application des inficirenden Agens, nach Uebertragung von fester Tuberkelsubstanz in die vordere Augenkammer. Lagert man dabei das Impfstückchen so, dass ein mehr oder minder grosser Theil desselben in Contact mit der cornealen Schnittwunde bleibt, dann entwickelt sich mit absoluter Constanz eine, ihrem Grad und Ausbreitung nach allerdings in den einzelnen Fällen erheblich schwankende Tuberkulose der Hornhaut. Wie schon in der Einleitung geschildert und wie unsere Figur 3 illustriert, dringen bei dem genannten Infectionsmodus die Bacillen auf der Bahn des die corneale Schnittwunde verschliessenden jungen

Narbengewebes in das Cornealparenchym ein. Ist die Invasion der Tuberkelbacillen eine nur geringe, was dann der Fall ist, wenn das Impfstückchen mit einem nur kleinen Theile seines Umfanges der Incisionswunde anliegt, so beschränkt sich die Tuberkelbildung auf die Region der Schnittnarbe und die unmittelbar daran angrenzenden Bezirke der Conjunctiva und Hornhaut. Die genannten Theile intumesciren dabei allmählig zu einem weisslichen Wulst, in welchem namentlich bei Loupenbetrachtung intensiver weissliche oder gelbliche Punkte hervortreten. Vom Limbus conjunctivae her mit einem gefässreichen Häutchen sich überziehend, schreitet diese wulstige Verdickung nach unten hin sehr langsam in das Hornhautgewebe hinein fort, ohne jedoch in den meisten Fällen die Grenze des mittleren Dritttheils der Membran zu erreichen. Mittlerweile fängt die infiltrierte Partie an, buckelig hervorgetrieben zu werden, und an der der Schnittnarbe entsprechenden Stelle beginnt sie zu erweichen, die alte, längst vernarbte Wunde bricht wieder auf, aus dem Spalt drängt sich jetzt die demselben anliegende Irisstrecke in Gestalt eines typischen, von Tag zu Tag grösser werdenden Irisprolapses hervor, und der Bulbus geht danach allmählig durch eitrige Panophthalmitis zu Grunde. — War die Menge der von dem Impfstückchen aus in das Cornealparenchym eindringenden Parasiten von vornherein eine reichlichere, so entwickeln sich die geschilderten Vorgänge schneller und ausgedehnter, und es treten, und zwar in der Nähe des unteren Randes des diffusen Infiltrates, dann aber auch in den entfernteren Theilen der Hornhaut, innerhalb des Anfangs dabei ganz klar bleibenden Parenchyms, disseminirte Knötcheneruptionen auf, welche von feinsten grauweissen Pünktchen unter den Augen des Beobachters im Laufe weniger Tage zu makroskopischen Tuberkeln heranwachsen. Indem nun immer mehr neue Knötchen neben den alten aufschliessen, bilden sich durch Confluenz grössere graugelbe Herde, das zwischen ihnen gelegene Hornhautgewebe trübt sich, vom Rande her breitet sich ein schnell fortschreitender Pannus über die gesammte Oberfläche der Membran hinweg, die ganze Cornea wird kugelig oder konisch vorgetrieben und nach und nach schmilzt dieselbe gänzlich, oder bis auf kleine Reste am unteren Rande, hinweg, indem von der erweichten Schnittnarbe aus ein käsiger Zerfall die tuberkulös entartete Textur ergreift.

Folgen wir auch hier mit dem Mikroskope den makroskopischen Erscheinungen, so sehen wir, dass, wenn reichliche Mengen von Bacillen in die Schnittnarbe (N, Fig. 3) eindringen, die Eindringlinge, letztere schnell durchsetzend, die Cornea in ziemlich dichten Schwärmen invadiren und an verschiedenen Stellen des zunächst histologisch absolut integren Parenchyms rundliche Nester gruppiren (vergl. Fig. 3). Im Bereiche der von diesen Bacillusnestern occupirten Gewebzonen lassen sich

nun, noch ehe Wanderzellen in dieselben eingedrungen sind, wenn man den richtigen Zeitpunkt trifft, und das oben angegebene Untersuchungsverfahren befolgt, an sehr vielen der zugehörigen fixen Hornhautzellen charakteristische Karyomitosen beobachten. Bald danach begegnet man an den genannten Stellen zahlreichen neugebildeten Zellen vom Charakter der Epithelioidzellen, rundliche Haufen solcher — beginnende Epithelioidzellentuberkel — (vergl. Beg. T., Beg. T. auf Figur 3) formirend, und auch diese neugebildeten Epithelioidzellen zeigen sich vielfach in karyokinetischer Theilung begriffen. Die erste histologische Veränderung, welche das Gewebe in Folge der Bacillusansiedlung erfährt, ist also auch hier die Proliferation der fixen Gewebszellen und der unmittelbare Effect dieser Proliferation die Neubildung einer entsprechenden Zahl von epithelioiden Zellkörpern. Diese an den fixen Gewebs-elementen abspielenden Vorgänge lassen sich eine Zeit lang ganz rein, d. h. ungemischt mit den Erscheinungen entzündlicher Immigration verfolgen: die kleinen Epithelioidzellenherde wachsen, indem sich am Rande zahlreiche neue epithelioiden Zellen durch karyokinetische Theilung der fixen Hornhautkörper bilden; man kann eine grosse Zahl solcher Herde auffinden, welche kaum eine Wanderzelle mehr, als die Hornhaut auch unter normalen Verhältnissen aufweist, einschliessen. Nicht allzu lange erhält sich jedoch das Bild in dieser reinen Gestalt; noch ehe der Ausbau des Epithelioidzellentuberkels vollendet ist, ehe insbesondere die (gleichwohl auch hier nicht ausbleibende, sondern im Gegentheil fast noch markirter als beim Iristuberkel später eintretende) ziemlich scharfe kapselartige Abgrenzung desselben gegen das umgebende normale Parenchym sich vollzogen hat, wandern leukocytaire Elemente in erheblicher Menge in den Epithelioidzellenherd ein, ihm verhältnissmässig rasch das histologische Gepräge des Lymphoidzellentuberkels verleihend. Die Ursache für dieses von vornherein bei der Gefässlosigkeit der Hornhaut nicht erwartete Geschehen ergibt sich ohne Weiteres aus der Betrachtung der mikroskopischen Bilder: von der Corneoscleralgrenze her setzt sich eine sehr lebhaft Vascularisation in Gang, welche die in tuberkulöser Entartung begriffenen Cornealbezirke nicht nur in den oberflächlichen subepithelialen Lagen (wie bei der gewöhnlichen Pannusbildung), sondern auch in den tieferen und tiefsten Schichten (wie bei der Keratitis vasculosa profunda [Coccius]) mit sehr reichlichen Gefässen ausstattet, sodass die von Natur aus gefässlose Hornhaut an diesen Stellen nach und nach die Beschaffenheit eines Gewebes gewinnt, welches an Gefässreichthum die Iris noch übertrifft; diesen neugebildeten Gefässen entstammen nun, wie die Präparate in derselben unzweideutigen Weise, wie dies oben bei der Schilderung des tuberkulösen Processes in der Iris angegeben, lehren, die Wanderzellen, welche die lymphoide Umwandlung der epithelioiden Cornealtuberkel bewirken.

Hinsichtlich des Details der histologischen Entwicklung und der regressiven Metamorphosen verhält sich der durch Vorderkammerimpfung entstehende Hornhauttuberkel genau so, wie der Iristuberkel. Besondere Erwähnung verdient, dass sich bei ersterem die Bildung des Tuberkelreticulum aus der Rarefaction und Auffaserung der Hornhautgrundsubstanz mit fast noch grösserer Deutlichkeit und unumstösslicherer Sicherheit beobachten lässt, als beim Impftuberkel der Iris.

Wir hatten bisher die histologischen Verhältnisse in den Fällen geschildert, wo mehr oder minder zahlreiche Bacillen von der vorderen Augenkammer aus in das Hornhautgewebe eingedrungen waren. Etwas andersartig gestaltet sich der Verlauf auch in histologischer Beziehung dann, wenn nur sparsame Bacillen sich in die Cornea hineinbegeben. Unter diesen Umständen findet zunächst eine Umwandlung der invadirtten Region (der Schnittnarbe und der unmittelbar angrenzenden Gewebsbezirke der Cornea und Conjunctiva) in gefässreiches Granulationsgewebe statt, auf dessen Boden erst die eigentlichen Tuberkelknötchen sich entwickeln. Die Bildung des Granulationsgewebes erfolgt, wie die Beobachtung lehrt, so, dass eine durch karyokinetische Theilung der fixen Gewebszellen vermittelte Neubildung von epithelioiden Zellen mit einer Neoformation von Gefässen und aus diesen sich etablirenden Auswanderung von farblosen Blutkörperchen in das wuchernde Gewebe Hand in Hand geht. Die epithelioiden Elemente (Bildungszellen, Ziegler) des Granulationsgewebes gehen also, diesen Beobachtungen zufolge, nicht wie Ziegler im Allgemeinen wollte, aus farblosen Blutkörpern, sondern aus proliferirenden Bindegewebszellen hervor, und es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass dieser für das vorliegende Beispiel sicher bewiesene Entwicklungsmodus, den Verf. stets, namentlich auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen über die Entstehungsweise des im Innern unterbundener Gefässe auftretenden pathologischen Bindegewebes¹⁾ gegenüber Ziegler und der Mehrzahl der ihm folgenden modernen pathologischen Histologen als den ausschliesslich gültigen hingestellt, sich auch in (allen) anderen Fällen von Granulationsgewebsbildung nachweisen, und zwar als der einzig in Kraft tretende nachweisen lassen

¹⁾ Die sogen. Organisation des Thrombus. Leipzig 1877; ferner: Zur Lehre von der sogen. Organisation der Thromben etc. Virchow's Archiv. Bd. 78. Bekanntlich hat die Ansicht des Verf.'s, dass die Gewebsneubildung in unterbundenen Gefässen (soweit sie nicht auf das von der Ligaturstelle her in das Gefäss hineinwachsende Granulationsgewebe zurückzuführen ist), durch eine Wucherung des Gefässendothels bedingt wird, durch die neuesten Beobachtungen Zahn's (Virchow's Arch. Bd. 96. S. 1 ff.), welcher an dem hyperplasirenden Endothelium von durch Ligatur durchschnürten Gefässen typische karyokinetische Figuren entdeckte, unwiderlegliche Bestätigung gefunden.

wird. — Die in diesem sich bildenden Granulationsgewebe in regellos verstreuten einzelnen Exemplaren und kleinen Gruppen vorhandenen Bacillen wachsen darin allmählig zu rundlichen Nestern heran, und diesen Nestern entsprechend bilden sich unter reichlicher Karyokinesis der präformirten Epithelioidzellen zunächst Epithelioidzellentuberkel, welche sodann durch immer reichlicher werdendes Zuströmen lymphoider Elemente in Lymphoidzellentuberkel übergeführt werden.

Im Principe handelt es sich demnach bei dieser Tuberkelbildung des Hornhautrandes um ganz denselben Entwicklungstypus, wie wir ihn bei Erforschung der Bildungsweise des Iris- und des disseminirten Hornhauttuberkels kennen gelernt haben, nur dass im obigen Falle die primären und wesentlichen Tuberkelemente — die Epithelioidzellen — nicht aus den ursprünglichen fixen Gewebszellen, sondern aus deren directen Abkömmlingen, den epithelioiden Bildungszellen des Granulationsgewebes hervorgehen.

So ist also auch bei der Cornealtuberkulose der karyokinetische Process der fixen Gewebszellen der die Tuberkulose in ihren charakteristischen Eigenschaften einleitende Vorgang; wenn bei der in der ersten Abtheilung geschilderten, durch directe Injection von bacillenhaltiger Flüssigkeit entstandenen Form der Hornhauttuberkulose dem Leser Abweichungen von dem Grundtypus aufgefallen sein werden, so muss dabei vor allen Dingen berücksichtigt werden, dass die an der Injectionsstelle selbst und in deren nächster Umgebung abspielenden histologischen Vorgänge nicht als unmittelbar tuberkulöser Process betrachtet werden können; durch das Trauma, durch die mechanischen und chemischen Wirkungen der injicirten Flüssigkeit, durch das stürmische Wachsthum der Bacillen, durch die in alle, besonders aber in mit inficirenden Organismen behaftete, Wunden der Cornea, so auch hier vom Conjunctivalsack her erfolgende massenhafte Einschwemmung von Wanderzellen in das Operationsgebiet, wird zunächst ein nekrobiosirender Process Platz greifen, unter welchem der specifisch-tuberkulöse sich nicht entwickeln kann. Erst im weiteren Verlaufe tritt der tuberkulöse Process mehr in seiner Reinheit hervor; es hält sich jedoch auch in den entfernt von der Injectionsstelle ins Dasein gerufenen Tuberkelherden die Gewebszellenwucherung innerhalb so niederer Grenzen und es erfolgt die Einwanderung von Leukocyten so frühzeitig und massenhaft, dass das Stadium des Epithelioidzellentuberkels nicht über die ersten Anfänge hinaus gelangt, sondern sich an diese Anläufe gleich das Stadium des Lymphoidzellentuberkels anschliesst. Der Grund für diese Modification des Verlaufs liegt offenbar einestheils in dem schnelleren Wachsthum der Bacillusnester¹⁾, andernteils in den der Leukocytenwanderung

¹⁾ Diese grössere Vehemenz der Bacilluswucherung resultirt z. Th. unmittelbar

besonderen Vorschub leistenden localen Verhältnissen des Cornealversuches.

Fassen wir zum Schlusse das Ergebniss unserer Untersuchungen über die Histogenese des Impftuberkels der Iris und Hornhaut ganz kurz zusammen, so haben wir gefunden, dass nach dem Eindringen der Tuberkelbacillen in das normale lebende Gewebe die fixen Gewebszellen bei der Tuberkelentwicklung den ersten Angriffspunkt bilden. Durch die in ihrem Leibe resp. in ihrer Nähe befindlichen Bacillen zur Proliferation angeregt, erzeugen sie aus ihrem Leibe eine Brut protoplasma-reicher, ein- bis mehrkerniger Zellgebilde — die sog. Epithelioid- und Riesenzellen des Tuberkels. In zweiter Linie üben die in das Gewebe eingedrungenen Tuberkelbacillen aber auch eine pathologische Wirkung auf die Wandungen der in das inficirte Parenchym eingeschlossenen Gefässe aus, der zufolge eine legitime entzündliche Extravasation farbloser Blutkörper Platz greift, welche die bisher ausschliesslich oder fast ausschliesslich aus epithelioiden Zellen bestehenden Tuberkelherde mit leucocytären Elementen versieht, wodurch allmählig die Tuberkelherde das Gewand der grosszelligen, epithelioiden (Langhans-Wagner-Schüppel'schen) Tuberkelstruktur mit dem des kleinzelligen lymphoiden (Virchow'schen) Tuberkels vertauschen. Haben die Tuberkel einmal diese Stufe des Lymphoidzellentuberkels erreicht, — dann sind sie keiner weiteren Entwicklung, keiner weiteren progressiven Wandlung der histologischen Structur mehr fähig — ihr einziges Geschick ist dann der Untergang, der Zerfall, welcher sich ganz nach Art der bekannten charakteristischen käsigen Metamorphose der menschlichen Tuberkel, beginnend mit dem Zerfall der Kerne, endigend mit der Bildung einer käsigen Detritusmasse, vollzieht.

aus der erheblich grösseren Menge von Bacillen, welche sich bei directer Injection derselben ins Gewebe, gegenüber der indirecten Einführung mittelst Uebertragung von fester Tuberkelsubstanz, wo die anfängliche Vermehrung ausserhalb des lebenden Gewebes, in dem Impfstückchen, stattfindet und die Bacillen zunächst nur in vereinzelten Exemplaren in ersteres eindringen, von vornherein darin entwickelt; zum anderen Theil ist diese Erscheinung wohl aber auch abhängig von gewissen mechanischen, im Bau des Hornhautgewebes begründeten Bedingungen (leichte Spaltbarkeit desselben), welche das Wachsthum der durch Injection übertragenen Bacillen besonders begünstigen: durch den Einstich und die danach folgende Injection entstehen nämlich durch Sprengung der interfibrillären und interlamellären Kittsubstanz künstliche, zu der Einstichsstelle radiär angeordnete Spalträume im Hornhautgewebe, welche den Pilzvegetationen ein leichtes Vordringen und Ausbreiten in diesen gestatten (Bildung der primären sternförmigen Pilzfigur). Die hierdurch erlangte aussergewöhnliche Wucherungsenergie der primären Ansiedlungen würde sich auch in den durch Dissemination im nicht lädirten Cornealparenchym entstandenen secundären Bacillusvegetationen — eine Zeit lang wenigstens — noch geltend machen müssen.

C. Die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels.

Wenn an irgend einer Stelle der Körperperipherie durch Uebertragung tuberkelbacillenhaltiger Substanz ein tuberkulöser Process entstanden ist, so entwickelt sich danach, und zwar, meinen Beobachtungen zufolge, constant¹⁾, eine Tuberkulose der in die Lymphgefässe der betreffenden inficirten Region eingeschalteten Lymphdrüsen. Importirt man gleich grosse Mengen annähernd gleich bacillenreicher, derselben Thierspecies entstammenden Tuberkelsubstanz an ein und dieselbe Stelle des Kaninchenkörpers verschiedener Individuen, so ist das zeitliche Auftreten und die räumliche Entfaltung des tuberkulösen Processes in den nächstgelegenen Lymphdrüsen bei den verschiedenen Impftieren makroskopisch annähernd gleich, so dass durch Untersuchung der in successiven Zeiträumen exstirpirten Drüsen ein zuverlässiges Bild über Entwicklung und Verlauf der secundären Lymphdrüsentuberkulose gewonnen werden kann. Nach Uebertragung von Impftuberkeln oder Perlsuchtmassen in die vordere Augenkammer in der sub A angegebenen Weise, kann man z. B. fast mit Gewissheit darauf rechnen, in der Mitte oder gegen das Ende der dritten Woche post inoculationem den ersten Anfängen der Tuberkelbildung in den auricularen, und einige Tage später auch in den submaxillaren und jugularen Lymphdrüsen zu begegnen. Die auf diesem Wege inficirten Drüsen sind es gewesen, an denen ich die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels zunächst eingehend studirt habe. Makroskopisch zeigen sich die erwähnten Organe um die genannte Zeit nur wenig verändert; sie erscheinen um ein Geringes grösser, als in der Norm, und auf der Schnittfläche lassen sich zuweilen bei Loupenbetrachtung in der Corticalzone feinste graugelbliche Fleckchen inmitten des normalen grauröthlichen durchsichtigen Parenchyms erkennen. Bringt man die dem lebenden betäubten Thiere mit grösstmöglicher Beschleunigung ausgeschnittenen Drüsen unverzüglich in die sub A aufgezählten Conservirungsflüssigkeiten und zerlegt sie rasch, damit die fixirenden Reagentien schnell und vollständig eindringen, unterhalb der letzteren mit einem scharfen Messer in mehrere Abschnitte und rührt die Flüssigkeit sodann eine Zeit lang gehörig um, so constatirt man, falls gerade der richtige Zeit-

¹⁾ Die Angaben von Cohnheim und Salomonsen (ll. cc.), Hänsell (l. c.) und besonders Schuchardt (Virchow's Archiv. Bd. 88. S. 28 ff.), wonach der durch Impfung mit menschlichen Tuberkelmassen erzeugte tuberkulöse Affect auf den Import beschränkt bleiben kann, sind nicht ganz beweiskräftig, weil über das Verhalten der zugehörigen Lymphdrüsen in den betreffenden Fällen nichts erwähnt ist. Wie mich zahlreiche Beobachtungen belehrt haben, können die Lymphdrüsen von feinsten Tuberkelherdchen ganz durchsetzt sein, ohne dass sie makroskopisch dabei wesentlich verändert zu sein brauchen.

punkt¹⁾ mit der Herausnahme getroffen wurde, bei der nachträglichen Untersuchung der gehärteten Stücke folgende Verhältnisse:

In den Rindenknotten (Follikeln) der Drüsen, besonders in deren mehr centralen Bezirken, selten auch an einzelnen Stellen der Lymphsinus, liegen theils vereinzelt, theils dichter zusammen gruppierte Tuberkelbacillen und zwar befinden sich dieselben entweder frei in den Maschenräumen des Reticulum, oder vorzugsweise in den fixen Zellen²⁾ des Reticulum, zuweilen auch in den Zellen der Capillarwandungen; in den freien Zellen des Drüsengewebes, den „Lymphkörperchen“ konnte ich mit voller Sicherheit niemals Bacillen auffinden³⁾. Während die von den sparsam verstreuten Bacillen eingenommenen Parenchymstrecken keinerlei Abweichung von der normalen histologischen Structur darbieten, machen sich im Bereiche der dichteren Bacillusansammlungen in mehr oder minder reichlicher Zahl neugebildete, dem normalen Lymphdrüsengewebe fremde⁴⁾ Zellen mit grossem ovalen

¹⁾ Man ist in dieser Beziehung bei den inneren Organen noch weit mehr als bei der Iris und Hornhaut (vergl. S. 30) auf den glücklichen Zufall, resp. auf ein viel grösseres Untersuchungsmaterial angewiesen, weil erstens der Beginn der tuberkulösen Zellwucherung an den secundär erkrankenden Organen sich nicht so auf den Tag voraussagen lässt, wie bei den primär infectirten Geweben, und weil zweitens in Folge der ungleich geringeren Zahl der invadirenden Bacillen auch die Theilungen der fixen Gewebszellen, welche die Bildung des Tuberkels einleiten, nicht nur sparsamer, sondern auch in länger dauernden Intervallen (vergl. S. 30, Anm.) auftreten. Man erwarte daher nicht, gleich bei den ersten Versuchen die unten zu schildernden Resultate zu erlangen.

²⁾ Die fixen Reticulumzellen sind von den freien, mobilen Drüsenzellen, den Lymphkörperchen durch Grösse, Form und Tinctioverhältnisse der Kerne in derselben Weise differenzirt, wie die fixen Parenchymzellen der Iris und Cornea von den Wanderzellen dieser Organtheile; ausserdem besitzen die erstgenannten Elemente einen gestreckten oder sternförmigen Zelleib, welcher unmittelbar in die Fibrillen des Reticulum überzuführen scheint, während die Lymphkörperchen einen nur ganz schmalen, rundlichen Protoplasmahof haben und ganz lose in den Maschen des Netzwerkes liegen. An feinsten, gut gefärbten Chromsäurepräparaten sind auf Grund der notirten Verhältnisse die fixen Gewebszellen von den freien Lymphkörperchen mit vollkommener Sicherheit von einander zu unterscheiden.

³⁾ Was sich wohl daraus erklärt, dass die Lymphkörperchen fast nackte Kerne darstellen; in die Kerne aber vermögen, soviel wir wissen, Bakterien (und andere fremde, geformte Substanzen) überhaupt nicht einzudringen.

⁴⁾ Zuweilen findet man in anscheinend normalen Mesenterialdrüsen von Thieren, welche übrigens keinerlei krankhafte Organveränderungen darbieten, kleine unregelmässig begrenzte Epithelioidzellenherde, welche grosse Aehnlichkeit mit diesen beginnenden Tuberkeleruptionen besitzen; möglicherweise handelt es sich dabei wirklich um solche, die durch Spontaninfection vom Darmkanal aus hervorgerufen wurden, obwohl es mir nicht gelungen ist, diese Annahme durch den Nachweis von Tuberkelbacillen in den fraglichen Herdchen zu beweisen; jedenfalls sind es Producte abnormer Gewebsreizung, da sie eben nur ganz ausnahmsweise in normalen

bläschenförmigen kernkörperchenhaltigen Kern und grossem epithelähnlichen Protoplasmakörper, welcher letztere entweder kubisch oder abgerundet, oder stern- oder spindelförmig und in letzteren Fällen mit Ausläufern versehen ist, die sich direct in die angrenzenden Reticulumbälkchen fortzusetzen scheinen, bemerklich. Die Beurtheilung der Herkunft und Bildungsweise dieser neugebildeten Epithelioidzellen unterliegt hier deshalb viel grösseren Schwierigkeiten, als in der Iris und Cornea, weil in den Lymphdrüsen, im Gegensatz zu den eben genannten Organen, schon physiologisch auch bei ausgewachsenen Individuen, wie die oben¹⁾ erwähnten Untersuchungen Flemming's gelehrt haben, ein äusserst reger, in massenhafter typischer Karyomitosis sich aussprechender Zellneubildungsprocess stattfindet. Nach Flemming sind es nur die „Lymphkörperchen“, d. h. die frei in den Reticulumaschen liegenden zelligen Elemente, und nicht die fixen Zellen des Reticulum, welche diese physiologischen Zelltheilungen eingehen. Ist dem so, so hätten etwaige in den von Bacillen invadirten Gewebsstrecken der Drüsen vorhandene Mitosen der fixen Gewebelemente dann mit Bestimmtheit als pathologische, zur Neubildung der epithelioiden Tuberkelzellen führende Proliferationserscheinungen angesehen werden dürfen und von dieser sicheren Basis aus die weitere Entwicklung verfolgt werden können. Indessen hat eine sehr eingehende Untersuchung der mitotischen Erscheinungen in normalen Lymphdrüsen die Anschauung in mir befestigt, dass auch die physiologische Zellneubildung in den Lymphdrüsen nicht von den präexistirenden freien Lymphkörperchen, sondern von der fixen reticulären Binde substanz ausgeht. Ich bin zu dieser Anschauung, welche übrigens von Flemming, der sie a priori als durchaus berechtigt, und als durch seine Befunde keineswegs ausgeschlossen anerkennt, nur aus Mangel an directen Beweisen fallen gelassen wurde, gelangt, indem ich nicht nur die neue Flemming'sche Conservierungsmethode, mittelst derer dieser Forscher seine weittragende Entdeckung des physiologischen Zellbildungsprocesses in den Lymphdrüsen machte, sondern auch zur Controle das ältere Verfahren der Härtung in einfacher diluirter Chromsäurelösung anwendete, welches Verfahren die Mitosen allerdings nicht so sicher und ausgiebig, wie die ersterwähnte Methode, aber doch, bei sehr sorgfältiger Ausübung in nahezu ebenbürtiger Weise fixirt, andererseits

Lymphdrüsen normaler Thiere angetroffen werden. Nicht zu verwechseln mit diesen pathologischen Epithelioidzellenansammlungen sind natürlich die meist vereinzelt, gelegentlich aber auch zu kleinen Häufchen gruppirte in den Mesenterialdrüsen vorkommenden physiologischen Pigmentzellen, die sich eben durch ihren Pigmentgehalt, sowie durch ihre plumpen, unregelmässigen Formen von den Elementen der ersteren unterscheiden.

¹⁾ Vergl. S. 38.

aber vor dieser einige ganz unleugbare Vorzüge besitzt, welche gerade für die vorliegende Untersuchung als von entscheidender Bedeutung sich erwiesen. Während nämlich erstens das neue Chromsäure-Osmiumgemisch, wie Flemming selbst bereits angegeben, so stark härtet, dass eine Befreiung des Gewebsgerüsts von den eingelagerten Lymphkörperchen selbst mit Hülfe Schüttelns und Auspinselns nicht gelingt, mithin eine distincte Beobachtung der Zellen des Gerüsts in der dichtgedrängten Lymphkörperchenmasse nicht gut möglich ist, liegen in dem mit einfacher dünner Chromsäurelösung behandelten Materiale die lymphatischen Elemente so lose in den Reticulummaschen, dass sie an feinen Schnitten schon von selbst in grosser Zahl herausfallen, vollends aber durch Schütteln und Pinseln in ergiebigster Weise daraus zu entfernen sind; während ferner die erstere Methode keine oder doch nur eine ganz unzureichende Färbung der ruhenden Kerne gestattet, lässt sich an einfachen Chromsäurepräparaten bei Anwendung der oben ¹⁾ genannten Färbungsverfahren eine vollendete Tinction dieser bewirken, sonach also hier auch durch die oft urgirte eclatante Färbungsdifferenz zwischen Lymphkörperchen und fixen Gewebszellen die Unterscheidung beider sicher begründen; während schliesslich das Chrom-Osmiumgemisch die Kerntheilungsfiguren nicht unerheblich contrahirt, sodass zuweilen ganz unzweifelhafte Mitosen fixer Gewebszellen den Umfang von gewöhnlichen Lymphkörperchen nicht beträchtlich übertreffen, verkleinert die dünne Chromsäure die Kernfiguren so gut wie gar nicht, und schützt daher schon durch Erhaltung des höchst beträchtlichen Grössenunterschiedes, welcher zwischen den Mitosen fixer Gewebszellen und den Lymphkörperchenkernen tatsächlich besteht, vor Verwechslungen der ersteren mit etwaigen Lymphkörpermitosen. Bei Untersuchung feinsten, in den erwähnten Kernfärbemitteln tingirter ²⁾ Durchschnitte von normalen Lymphdrüsen der verschiedensten Körperstellen, welche in der oben ausführlich beschriebenen Weise der Behandlung mit 0,2proc. Chromsäure und später Alkohol unterworfen worden waren, findet man nun stets eine nicht geringe Zahl von mitotischen Theilungen, welche nach Lage und Form ³⁾ des zugehörigen Zellkörpers, nach Grösse und Tinctionsverhalten ⁴⁾ der Kernfiguren

¹⁾ Vergl. S. 23 ff.

²⁾ Am besten bewährt hat sich mir bei diesen Untersuchungen die erwähnte concentrirte essigsaure Vesuvinslösung in halb- bis ganzstündiger Einwirkung.

³⁾ Diese ist freilich häufiger rund oder länglich-rund als gestreckt oder ästig, aber es ist ja, wie Flemming selbst hervorhebt, durchaus nicht ungewöhnlich, dass Bindegewebszellen bei der Theilung aus ihrer ursprünglich platten oder stern- oder spindelförmigen Gestalt in rundliche Formen übergehen.

⁴⁾ Die in Mitosis begriffenen Gewebszellenkerne tingiren sich zwar lebhafter als die ruhenden, aber doch niemals so intensiv wie die Lymphkörperchenkerne.

unbedingt als Theilungen von Reticularzellen angesprochen werden müssen; niemals dagegen ist es mir an solchen Präparaten, trotz intensivsten Suchens, gelungen, an typischen Lymphkörperchen, d. h. also an den frei in den Maschen liegenden kleinen, dunkel-braun (resp. -roth, -blau) tingirten, runden, fast nackten Kernen, eine unzweifelhafte Mitose zu beobachten. Allerdings trifft man bei der genannten Behandlungsmethode im Parenchym normaler Lymphdrüsen ausser den Theilungen der fixen Reticulumzellen noch ziemlich reichlich solche an offenbar freien, rundlichen zelligen Elementen, welche aber, wenn auch etwas kleiner als die Zellkörper des Reticulum und der Capillarwandungen, doch erheblich grösser, sowohl was den Kern, als den Protoplasmahof anlangt, als die gewöhnlichen Lymphkörperchen sind, und sich auch durch die geringere Tinctionsfähigkeit der Kerne auffallend von letzteren unterscheiden. Man begegnet den besprochenen Elementen in gehäufte Zahl in den Hisschen Vacuolen, also an denjenigen Stellen des Lymphdrüsenparenchyms, woselbst die physiologische Zellproliferation ihre üppigste Thätigkeit entfaltet, und die deshalb von Flemming treffend als „Keimcentren“ bezeichnet worden sind; hier befinden sich, wie dieser Forscher bereits treffend geschildert hat, „Zellen mit grösseren Kernen, aber auch relativ reich an Zellsubstanz, so dass dadurch die Kerne ziemlich weit auseinander gerückt stehen“; hinzuzufügen ist dieser Flemming'schen Schilderung nur eben noch, dass die Kerne der genannten Zellen sich in Kernfärbemitteln viel weniger intensiv, als die eigentlichen Lymphkörperchen, wenn auch etwas lebhafter als die Reticulum- und Capillarwandelemente tingiren. Da in den Flemming'schen Keimcentren die Reticulumzellen die reichlichsten Mitosen zeigen, so werden wir wohl kaum fehlgehen, wenn wir die soeben näher charakterisirten Elemente, die den Reticulumzellen morphologisch und bezüglich der Farbenreaction der Kerne sehr nahe stehen, als directe Abkömmlinge, als die vom Reticulum nach vollzogener Theilung abgelösten Tochterzellen der proliferirenden Reticulumzellen betrachten. Ob nun aus dieser Theilung der Tochterelemente der fixen Gewebszellen der Drüsensubstanz die eigentlichen typischen „Lymphkörperchen“ in erster oder späterer Generation hervorgehen, oder ob sich daraus nur immer wieder diesen Tochterzellen völlig homologe zellige Gebilde entwickeln und demnach die eigentlichen Lymphkörperchen innerhalb des Lymphdrüsenparenchyms gar nicht neu erzeugt, sondern diesem theils durch ununterbrochene Einschleppung seitens der Lymph-, theils und namentlich durch Auswanderung aus den Blutgefässen einfach zugeführt werden¹⁾, diese rein physiologische

¹⁾ Vergl. in dieser Hinsicht die bekannten Untersuchungen von Ph. Stöhr: Ueber die peripheren Lymphdrüsen. Sitzungsber. d. Würzburger phys.-med. Gesellschaft. Mai 1883, und „Ueber Mandeln und Balgdrüsen“. Virchow's Archiv. Bd. 97.

Frage zu erörtern, würde hier zu weit führen. Nur erwähnen möchte ich, dass sich zwar eine ganz positive Entscheidung in dieser Angelegenheit wohl zur Zeit nicht treffen lässt, dass aber die erstere Annahme die grössere Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Die voranstehenden Erörterungen haben also gezeigt, dass Karyokinesen der fixen Gewebszellen, die wir bei Erforschung der Histogenese des Iris- und Cornealtuberkels als das erste histologische Symptom des tuberkulösen Processes kennen gelernt hatten, in den Lymphdrüsen schon unter normalen Verhältnissen in reichlicher und verbreiteter Weise auftreten, sodass also ihr Vorkommen in tuberkulösen Lymphdrüsen nicht ohne Weiteres in Beziehung zu den tuberkulösen Zellwucherungen gesetzt werden durfte. Nichtsdestoweniger lässt sich, glaube ich, die diesen Erörterungen als Ausgangspunkt dienende Frage nach der Herkunft und Bildungsweise der epithelioiden Zellen des Lymphdrüsentuberkels befriedigend beantworten. Ein vielfacher Vergleich analog behandelter Präparate normaler und in beginnender tuberkulöser Entartung begriffenen Lymphdrüsen lässt nämlich erstens feststellen, dass die karyokinetischen Figuren der fixen Zellen im Bereiche der primären Epithelioidzellenansammlungen reichlicher und zum Theil auch grösser sind, als an entsprechenden Stellen des normalen Drüsengewebes¹⁾, zudem hier auch an den Endothelien der Capillargefässe angetroffen werden, an welchen ich sie in normalen Drüsen nicht finden konnte, so dass also ein Theil derselben unzweifelhaft als Ausdruck einer pathologischen Zellneubildung angesehen werden muss. Da nun in den beginnenden Lymphdrüsentuberkeln keine anderen Producte pathologischer Zellneubildung existiren, als eben unsere Epithelioidzellen, und da andererseits die an Stelle der sich entwickelnden Tuberkel präexistirenden Lymphkörperchen ebensowenig, wie unter physiologischen Verhältnissen (s. o.) sichere Mitosenbildung erkennen lassen, so dürfen wir schliessen, dass die Epithelioidzellen des Lymphdrüsentuberkels durch eine Hyperplasie der fixen Gewebelemente, der Reticulumzellen und Capillargefässendothelien, des Drüsengewebes, und zwar allein durch eine solche, ins Dasein gerufen werden. Auf diese ihre Abstammung weist auch schon das ganze histologische Verhalten unserer Epithelioidzellen hin, welche nach Grösse und Form des Protoplasmakörpers und des Kernes, und bezüglich der Tiugirbarkeit des letzteren *toto genere* von den „Lymphkörperchen“ verschieden sind, während sie in allen diesen Beziehungen, abgesehen von dem

¹⁾ Nur für diejenigen Epithelioidzellennester, welche gerade in der Region der Flemming'schen Keimcentren ihren Sitz haben, tritt dieses Verhältniss nicht augenfällig hervor, weil hier schon normaliter ein dem Grade nach sehr wechselnder Reichtum an verschieden grossen mitotischen Figuren vorhanden ist.

erheblicheren Umfang des Zelleibes und der Kerne und stärkeren Protoplasmagehalt des ersteren, mit den Reticulum- und Capillarwandzellen übereinstimmen, oft sogar direct, durch den, in der Beschreibung erwähnten, wirklichen oder scheinbaren¹⁾ Uebergang des Zellkörpers der gestreckt oder zackig configurirten Elemente der epithelioiden Zellansammlungen in die Reticulumfäserchen sich als hypertrophische Reticularzellen bekunden. — Die neugebildeten Epithelioidzellen enthalten, wie in der Iris, fast sämmtlich einen oder mehrere Tuberkelbacillen; karyokinetische Figuren sind fast in jedem Herde in schönster Ausbildung in ihnen zu erkennen, wenn auch oft nur in einzelnen Exemplaren. Untersucht man nun die inficirten Drüsen einige Tage später, so zeigen sie sich makroskopisch bereits deutlich vergrößert, und auf dem Durchschnitt bemerkt man jetzt in der Corticalzone feinste weissliche, über die Schnittfläche leicht prominirende Knötchen. Bei histologischer Prüfung solcher, nach den oben angegebenen Methoden vorbereiteten Drüsen, erblickt man neben Bildern, welche den soeben geschilderten gleichen, in den Rindenknoten scharf umschriebene, wohlcharakterisirte Epithelioidzellentuberkel, deren Elemente theils als rundliche oder kubische Zellgebilde lose in den erweiterten Maschen des Reticulum liegen, theils als gestreckte oder verästigte Zellkörper mit den vorhandenen Fortsätzen in die Reticulumbälkchen übergehen, oder doch überzugehen scheinen. Zwischen den Epithelioidzellen befinden sich in diesen Herden nur wenige lymphoide Elemente, welche offenbar restingende Lymphkörperchen der betreffenden Region darstellen: zwischen den beginnenden Epithelioidzellenansammlungen und den fertigen Epithelioidzellentuberkeln giebt es in den erkrankten Drüsen ganz allmälige Uebergänge, und bei der Betrachtung der letzteren kann man constatiren, dass in dem Maasse, als die Epithelioidzellen zunehmen, die Lymphkörperchen schwinden, indem sie von den neugebildeten Elementen zur Seite gedrängt oder erdrückt werden. — Die neugebildeten epithelioiden Zellen sind in den umschriebenen Herden oft mit zwei oder mehreren Kernen ausgestattet; karyokinetische Figuren weisen sie daselbst fast nur in den Randpartien in geringer Zahl auf.

¹⁾ Bekanntlich ist es auch bei den normalen Reticulumzellen noch Streitfrage, ob dieselben den Reticulumbälkchen bloß innig an- und aufliegen (gleich den fixen Zellen des gewöhnlichen fibrillären Bindegewebes), oder ob ihre Substanz sich direct in die Fasern des Reticulum fortsetzt. Nach meinem Dafürhalten ist — wenigstens für die erwachsene Lymphdrüse — die erstere Anschauung die richtige; gerade auch das oben geschilderte Vorkommen einer Abrundung der Zellkörper des Reticulum und einer Ablösung derselben von den Faserbälkchen bei den physiologischen und pathologischen Wachstums- und Proliferationsvorgängen der reticularen Zellgebilde scheint mir beweisend für das bloße Contiguitätsverhältniss der letzteren zu der reticulirten Grundsubstanz zu sein.

Im weiteren Verlaufe der tuberkulösen Infection schwellen die Drüsen immer mehr und mehr an; auf der Schnittfläche treten immer zahlreichere und grössere Tuberkelknötchen hervor, letztere jetzt deutlich ein mehr oder minder ausgedehntes gelbes (käsiges) Centrum aufweisend. Anfänglich nur über die Rindenschicht der Drüsen ausgestreut, werden die Knötchen allmählig auch in der Marksubstanz abgelagert und im Laufe der Zeit immer dichter sich gruppierend, fliessen sie zu grösseren Conglomeratknoten zusammen; den Schlusseffect der tuberkulösen Infection der Lymphdrüsen bildet die Umwandlung des gesammten Parenchyms in eine diffuse gelbe, Anfangs harte und trockene, auf der Schnittfläche dem Durchschnitt durch eine „frische Kartoffel“ gleichende, später zu einem gelben käsigen Brei erweichende Masse.

Geht man mit dem Mikroskop diesen verschiedenen Stadien der weiteren Propagation und Rückbildung des tuberkulösen Processes in den Lymphdrüsen an in gleicher Weise, wie oben, vorbereiteten Präparaten nach, so sieht man, dass über immer grössere Strecken der Rindenschicht und schliesslich auch in den Marksträngen dieselben elementaren, die spezifische Tuberkelbildung einleitenden histologischen Veränderungen auf dem Boden von durch Bacilleneinlagerung dem übrigen normalen Parenchym gegenüber gekennzeichneten Gewebsinseln Platz greifen, wie sie vorhin geschildert wurden. Die Zahl der Epithelioidzellentuberkel nimmt dementsprechend stetig zu; die fertig gebildeten verharren aber nicht auf der bereits beschriebenen Stufe formativer Entwicklung, sondern die einkernigen Epithelioidzellen werden immer voluminöser, die mehrkernigen Epithelioidzellen immer zahlreicher, und schliesslich begegnet man unter diesen letzteren auch ganz charakteristischen, meist die Mitte der Knötchen einnehmenden Langhans'schen Riesenzellen¹⁾, welche oft, gleich

¹⁾ Es ist dies constant der Fall nach Perlsuchtimpfung, sowie auch nach Impftuberkelimpfung, wenn die inficirten Bulbi der betreffenden Seite frühzeitig extirpiert werden; geschieht letzteres nicht, so treten Langhans'sche Riesenzellen nach Uebertragung fester Impftuberkelsubstanz in die vordere Augenkammer in den Tuberkeln der zugehörigen Lymphdrüsen nur mehr ausnahmsweise auf, während nach Einspritzung von in Flüssigkeit suspendirten Impftuberkelbacillen in die vordere Augenkammer mittels durch die Hornhaut (nicht den Corneoscleralfalz) durchgestochener Pravaz'scher Canüle wiederum regelmässig Langhans'sche Riesenzellen in den Tuberkeln der benachbarten Lymphdrüsen zu finden sind. Der Grund für diese Differenz ist nach S. 45 ff. in der weit reichlicheren Bacilleneinschleppung, welche nach Importation fester Impftuberkelmassen durch eine Wunde des Corneoscleralfalzes, gegenüber den anderen drei genannten Infectionsmodi, in die Lymphdrüsen hinein stattfindet: von der inficirten Wunde des Corneoscleralrandes aus dringen die Impftuberkelbacillen alsbald in relativ grössten Mengen in die conjunctivalen Lymphgefässe und von diesen aus in die Lymphdrüsen der Ohrwurzel u. s. w. ein; extirpiert man die Bulbi, so wird natürlich der weitere Zufluss von

den Epithelioidzellen, eine zackige Gestalt besitzen und mit diesen Protoplasmazacken in die Fasern des Reticulum überzugehen scheinen. Die Riesenzellen sind stets bacillenhaltig, die Bacillen liegen fast ausschliesslich in dem kernfreien Theile der Zelle. — In diesem Stadium der Ausbildung sind Kernfiguren an den epithelioiden Elementen der Lymphdrüsentuberkel nur noch ausnahmsweise zu beobachten; ein Mal gelang es mir aber in einer sehr grossen ästigen Epithelioidzelle sogar 4 Kernfiguren (Knäuelformen) in allerdings nicht besonders schöner, aber doch genügend charakteristischer Ausprägung zu entdecken, durch welchen Fund ich den ersten directen ¹⁾ Beweis für die Proliferationstheorie der Tuberkelriesenzellbildung erbracht zu haben glaube. Lymphkörperchen sind in der geschilderten Entwicklungsperiode der Lymphdrüsentuberkel innerhalb derselben gar nicht mehr oder nur in vereinzelten atrophischen Exemplaren zu erblicken; beim weiteren Fortschreiten der Erkrankung aber sammeln sich, und zwar zuerst am Rande, dann allmählig nach der Mitte hin vordringend, Zellen vom Charakter meist ein- aber auch mehrkerniger farbloser Blutzellen in den fertigen Epithelioid- und Riesenzelltuberkeln der inficirten Lymphdrüsen an, Elemente, welche offenbar den nachweislich in entzündliche, durch reichliche Randstellung farbloser Blutkörperchen als solche gekennzeichnete, Hyperämie gerathen-

Bacillen in die Lymphdrüsen abgeschnitten; bei Perlsuchtimpfung ist die Invasion deshalb nicht so massenhaft, weil die Perlknoten sehr viel bacillenärmer sind, als die Impftuberkel, und weil die Perlsuchtbacillen anscheinend im Kaninchenkörper etwas langsamer wachsen, als die Impftuberkelbacillen; bei dem erwähnten Modus der Injection von letzteren in die vordere Augenkammer schliesslich sind, wegen des Ausbleibens einer tuberkulösen Infection des conjunctivalen Zellstoffes, die localen Bedingungen für ein ebenso reichliches Eindringen der Tuberkelbacillen in die Lymphgefässe der Bindehaut und des orbitalen Zellgewebes (welche allein als Vermittler der Infection der oben genannten Drüsen in Betracht kommen), wie bei dem besprochenen Modus der Infection mit fester Impftuberkelsubstanz nicht vorhanden. (Ueber diese Verhältnisse wird übrigens Näheres noch in dem Abschnitt: „Die Verbreitungswege der Tuberkelbacillen im Körper“ beigebracht werden.)

¹⁾ Vergl. S. 44 dieser Arbeit; allerneuestens (Virchow's Archiv. Bd. 98. „Ueber Kerntheilung und vielkernige Zellen“) hat J. Arnold, bis vor Kurzem, wie erwähnt, ein Hauptvertreter der Confluenztheorie der Tuberkelriesenzellbildung. Befunde mitgetheilt, welche er selbst als Stützen der Proliferationstheorie betrachtet: Vorkommen der von ihm sogen. indirecten Fragmentirung an den Kernen der Riesenzellen „scrophulöser“ Lymphdrüsen. Bei aller Hochachtung vor Arnold's gewissenhaften und gründlichen einschlägigen Beobachtungen, kann ich doch nicht umhin, hervorzuheben, dass sich die Bilder seiner indirecten Fragmentirung nicht genügend sicher mit den typischen karyokinetischen Figuren, von denen allein wir doch durch Fleming's u. A. Untersuchungen wissen, dass sie wirklichen Proliferationserscheinungen entsprechen, decken, um als vollgültige Zeugnisse einer stattfindenden Kernwucherung angesehen werden zu können.

den benachbarten capillaren und venösen Gefässen der Drüse entstammen. An diesen nachträglich eingewanderten Leukocyten sind niemals, auch nicht mit Hülfe des neuen Flemming'schen Verfahrens, Mitosen zu entdecken. Zu einer vollständigen Umwandlung des Epithelioid- und Riesenzelltuberkels in den Lymphoidzellentuberkel kommt es jedoch hier nicht; vielmehr beginnt, nachdem sich am Rande eine grössere Anzahl von Leukocyten angehäuft, im Centrum die Necrose der epithelioiden und Riesenzellen, die hierdurch in kernlose, allmähig mit einander verklebende Schollen transformirt werden, sodass schliesslich das Tuberkelcentrum von einer homogenen, in Kernfärbemitteln farblos bleibenden Masse eingenommen wird, welche dem makroskopisch käsig aussehenden Mittelpunkte der Tuberkel entspricht. Vom Centrum aus schreitet das Absterben und der Zerfall der Textur in derselben Weise nach der Peripherie hin fort; die daselbst reichlicher vorhandenen lymphoiden Elemente zerbröckeln dabei in körnigen Dêtrit, welcher allmähig mit den abgestorbenen Leibern der Epithelioidzellen zu derselben einheitlichen structurlosen Substanz, wie im Centrum des Tuberkels, verschmilzt. In den necrotischen Bezirken sind anfänglich noch zahlreiche Bacillen vorhanden, aber je älter der Process wird, desto mehr verschwinden sie; in dem weichen käsigen Brei, in welchen die tuberkulös entarteten Drüsen sich schliesslich auflösen, sind durch die histologische Exploration nur noch wenige Tuberkelbacillen nachzuweisen.

Völlig gleichartig gestaltet sich die histologische Entwicklung des Lymphdrüsentuberkels, wenn die Infection nicht auf dem Wege der Lymphbahnen, sondern durch den Blutstrom vermittelt wird. Wenn die in die vordere Augenkammer importirten und von hier aus in das Innere des Körpers eindringenden Tuberkelbacillen die Lymphdrüsenketten des Kopfes und Halses passirt haben, so gelangen sie schliesslich in den Ductus thoracicus und durch diesen in das Blut der oberen Hohlader, von wo aus sie zunächst in die Lungen, und weiterhin in alle übrigen Organe des Körpers, also auch in die entfernt vom primären Infectionsherd gelegenen Lymphdrüsen, geführt werden. Unter diesen sind es die Mesenterialdrüsen, welche nach meinen Beobachtungen mit am frühesten und intensivsten erkranken und an diesen habe ich daher meine Studien über die Bildungsweise des durch Infection vom Blute aus entstehenden Lymphdrüsentuberkels angestellt. Ich würde, wie gesagt, die obige Schilderung fast wörtlich wiederholen müssen, wollte ich mich auf das Detail der histologischen Entwicklung und der Rückbildung dieser Tuberkel einlassen. Der einzige nennenswerthe Unterschied, der zwischen beiden in Rede stehenden Formen tuberkulöser Lymphdrüsenkrankung besteht, ist ein topographischer, der hinlänglich in dem verschiedenen Modus der Infection seine Begründung findet; während bei der durch

Bacillenzufuhr Seitens der Lymphgefäße ins Dasein tretenden Lymphdrüsentuberkulose die Tuberkel zuerst in den der Kapsel nahegelegenen Abschnitten der Rindenknotten sich etabliren, sind es bei der durch die Blutgefäße inducirten Form mehr die an die Markstränge anstossenden Theile der Rindenknotten, oder die diesen benachbarten Partien der ersteren selbst, in welchen der Beginn des tuberkulösen Processes stattfindet.

Unsere Untersuchungen über die Histogenese des Lymphdrüsentuberkels haben also gelehrt, dass der letztere sich nach denselben histologischen Principien entwickelt, wie der Irisimpftuberkel, dessen histogenetisches Studium die Grundlage unserer Forschungen über die Histogenese des tuberkulösen Processes überhaupt bildete. Auch bei der Entwicklung des Lymphdrüsentuberkels stellt sich der karyokinetische Process der fixen Gewebszellen als der einleitende Vorgang uns vor Augen; die proliferirenden fixen Gewebelemente erzeugen die Epithelioid- und Riesenzellen des Tuberkels, die lymphatischen Elemente des letzteren erweisen sich, soweit sie nicht als Reste der präexistirenden, bei der Tuberkelbildung allmählig zu Grunde gehenden Lymphkörperchen aufzufassen sind, als extravasirte farblose Blutzellen, welche, nachdem der Aufbau des primären Epithelioid- und Riesenzelltuberkels vollendet, vom Rande her in diesen einwandern. Dass die Zellproliferation spärlicher und schleppender vor sich geht und dass auch die Immigrationerscheinungen schleichender und weniger massenhaft auftreten, so dass die lymphoide Umwandlung niemals eine vollständige wird, sondern der Lymphdrüsentuberkel auf einer Zwischenstufe zwischen Epithelioid- und Lymphoidzellentuberkel zum Absterben gelangt, erklärt sich ungezwungen aus der ungleich geringeren Zahl der inficirenden Elemente: der Lymphdrüsentuberkel ist, wie erwähnt, von Anfang bis zu Ende stets sehr viel bacillenärmer, als der Iristuberkel, und es muss daher auch der pathologische Einfluss, welchen das Parasitenwachsthum theils auf die fixen Gewebszellen, theils auf die Gefässwandungen ausübt, naturgemäss ein geringerer sein, mithin sowohl die Wucherung der fixen Gewebszellen als auch die Extravasation der farblosen Blutzellen in niedrigeren Grenzen sich halten. Die Thatsache, dass die Tuberkelbacillen in dem abgetödteten Lymphdrüsentuberkel auch bald allmählig dem Untergang anheimfallen, während im Iristuberkel noch lange nach dem Zerfall der Structur ein üppiges Wachsthum der Parasiten zu constatiren ist, wird gleichfalls verständlich, wenn wir die ungleichen Mengenverhältnisse der Pilzbildung in den beiden Tuberkelspecies in Betracht ziehen; im Lymphdrüsentuberkel ist nicht nur von vornherein die Zahl der Parasiten eine weit kleinere, als im Iristuberkel, sondern es wird auch die Einschleppung neuer Individuen in den Tuberkelheerd dadurch erheblich eingeschränkt, dass die

tuberkulöse Wucherung im Wurzelgebiete der Vasa afferentia der Drüse einen Verschluss der Lymphbahnen im Infectionsatrium bewirkt, während in die tuberkulös entartete Iris von dem tuberkulösen Fremdkörper aus unaufhörlich neue Mengen von Bacillen hineinwachsen, die theils von dem normalen Saft-, theils dem entzündlichen Exsudat-Strom, theils wohl auch durch Wanderzellen in die in der Bildung begriffenen Tuberkelknötchen hineingeführt werden. Mögen wir uns nun das Absterben der Tuberkelbacillen in den Tuberkelherden so vorstellen, dass dieselben, — deren individuelle Lebensdauer überhaupt relativ kurz (Koch), so dass sie nur durch fortwährende Erzeugung neuer Generationen, welche letztere natürlich nur bei günstigen Ernährungs- und Wachthumsbedingungen stattfinden kann, sich in ihrer Existenz zu erhalten vermöchten — darin durch Mangel an genügender Nahrung oder durch unüberwindliche Wachsthumswiderstände zu Grunde gehen¹⁾, oder so, dass die Tuberkelzellen, als Phagocyten (Metschnikoff) wirkend, die Tuberkelbacillen abtödteten²⁾, in jedem Falle wird durch die geringere Zahl der in loco sich ansiedelnden Bacillen das erwähnte differente Verhalten der Bacillusvegetation im Lymphdrüsentuberkel gegenüber demjenigen in dem Iristuberkel, erklärlich.

Vergleichen wir schliesslich die Resultate unserer Beobachtungen über die Histogenese und Histologie des experimentellen Lymphdrüsentuberkels mit den Ergebnissen der wichtigsten bisherigen Forschungen über die Entwicklungsweise der Tuberkel in den Lymphdrüsen, so decken sich zwar keineswegs die ersteren mit letzteren vollständig, immerhin lassen sich grade hier principiell wichtige Uebereinstimmungen zwischen früheren Untersuchungen und den unsrigen hervorheben. Ich habe dabei besonders im Sinn die Thatsache, dass Schüppel in seinen bekannten trefflichen Studien über menschliche Lymphdrüsentuberkulose³⁾ zuerst

¹⁾ Der Nahrungsmangel kann in jungen Tuberkelherden durch die concurrrende Assimilationsenergie der Tuberkelzellen, in alten abgestorbenen durch den Verbrauch gewisser, zum Leben der Pilze nöthiger Stoffe, das mechanische Wachsthumshinderniss durch die Proliferationsbewegung der Zellen resp. durch den Einschluss in das starre (coagulationsnecrotische) Substrat der tuberkulösen Käsemasse — die Tuberkelbakterien vermögen ja auch ausserhalb des lebenden Körpers nur auf der freien Oberfläche, nicht im Inneren des festen Nährbodens zu wachsen — gegeben sein.

²⁾ Die erheblichen Bedenken, welche sich gegen diese letztere Auffassung geltend machen lassen, hat Verf. bei einer Besprechung der einschlägigen Metschnikoff'schen Arbeiten (vergl. Berl. klin. Wochenschr. 1884. No. 50 u. 51) hervorzuheben sich gestattet. (Vergl. auch diese Arbeit S. 42, Anm. 1).

³⁾ O. Schüppel, Untersuchungen über Lymphdrüsentuberkulose. Tübingen 1871.

die Anschauung begründet hat, dass nicht, wie bis dahin allgemein angenommen wurde, Zellen vom morphologischen Charakter der Lymphzellen, sondern die von ihm sog. Epithelioidzellen (nebst den Riesenzellen) die wesentlichen und hauptsächlich zelligen Elemente des Lymphdrüsentuberkels¹⁾ ausmachen. Freilich lässt Schüppel die Tuberkelbildung mit dem Auftreten einer Riesenzelle (über deren Entstehungsweise er nachträglich²⁾ zu einer eigenthümlichen, in Capitel F noch näher zu besprechenden, Ansicht gelangte) anheben, die epithelioiden Elemente sollen nach ihm erst später hinzukommen; hierin hat Schüppel geirrt: die ersten pathologischen Zellelemente, welche in tuberkulös inficirten Lymphdrüsen sich zeigen, sind einkernige Epithelioidzellen; aus einer einzelnen solchen neugebildeten Epithelioidzelle kann allerdings durch successive Kernproliferation ohne nachfolgende Protoplasmatheilung eine isolirte Riesenzelle hervorgehen³⁾, die nun entweder in ihrer Isolirtheit verharrt, oder in deren Nachbarschaft sich später neue Epithelioid- und Riesenzellen bilden; als das primäre zellige Element der Tuberkulose kann jedoch die Riesenzelle auf keinen Fall angesehen werden; damit fällt auch die Vermuthung Schüppel's, dass die Epithelioidzellen durch Abspaltung aus dem Protoplasma der Riesenzelle entstünden⁴⁾. Früher, in seiner erstgenannten Arbeit, leitete Schüppel die Epithelioidzellen von den präexistirenden Lymphkörperchen der Drüse ab, weil er sich von dem Vorkommen von Uebergangsformen zwischen beiden Zellspecies überzeugt zu haben glaubte, während wir auf Grund unserer, mit besseren Kernfärbemitteln, als sie Schüppel zu Gebote standen, angestellten Untersuchungen die Existenz derartiger Uebergangsformen in Abrede stellen mussten, und die Epithelioidzellen auf karyokinetische Zelltheilung der fixen Gewebselemente der Drüsen-substanz zurückführen konnten. Immerhin bleibt die principiell wichtige Uebereinstimmung zwischen Schüppel's und unseren Beobachtungen bestehen, dass Schüppel nicht in einer Neubildung von Lymphkörperchen, sondern in einer solchen von epithelioiden (und Riesenzellen) die primäre histologische Erscheinung des tuberkulösen Processes erblickt. — Als einen weiteren Anknüpfungspunkt zwischen den früheren Unter-

¹⁾ In einer späteren Arbeit: Ueber die Identität von Perlsucht und Tuberkulose (Virchow's Archiv. Bd. 56) hat Schüppel seine Ansicht über den Bau des Tuberkels der Lymphdrüsen auch als für die Tuberkel aller übrigen Organe gültig hingestellt.

²⁾ Ueber die Entstehung der Riesenzellen im Tuberkel. Archiv der Heilkunde. XIII. S. 69.

³⁾ Eine Erscheinung, die wir zwar nicht bei der experimentellen Lymphdrüsen-, wohl aber häufig bei der experimentellen Leber-Tuberkulose (vergl. Capitel F) gesehen haben.

⁴⁾ Archiv der Heilkunde. XIII. S. 77.

suchungen und den meinen möchte ich anführen, dass bereits Virchow¹⁾ auf Grund der Beobachtung sprechender bezüglich Uebergangsbilder die, durch unsere Untersuchungen als zutreffend erwiesene Ansicht vertreten, dass die Riesenzellen in kranken Lymphdrüsen aus den Zellen des Reticulum hervorgehen, welche Ansicht auch E. Wagner bei seinen allbekannten, weiter oben bereits mehrfach citirten Untersuchungen über den cytogenen oder reticulirten Tuberkel an seinen Präparaten bestätigt zu sehen glaubte.

In weitgehender Differenz befinden sich dagegen unsere Beobachtungsergebnisse mit den Angaben Jul. Arnold's über die Entwicklungsweise des (menschlichen) Lymphdrüsentuberkels²⁾. Nach diesem Forscher wird der Anfang der Tuberkelbildung in den Lymphdrüsen durch das Auftreten umschriebener Herde von neugebildeten kleinen lymphatischen Rundzellen eingeleitet, aus welchen letzteren sich später durch regressive Metamorphose die sog. Epithelioidzellen und durch Confluenz dieser die mehrkernigen und Riesenzellen bilden sollen. Es liegt mir natürlich ganz fern, die thatsächlichen Angaben eines so vorzüglichen Beobachters wie Arnold angreifen zu wollen, aber ich glaube wohl, gestützt auf meine hier berichteten experimentellen und auf zahllose pathologisch-anatomische Untersuchungen menschlicher tuberkulöser (und scrophulöser) Lymphdrüsen, die Meinung aussprechen zu dürfen, dass Arnold's Deutung der von ihm gesehenen histologischen Bilder nicht die richtige gewesen ist. Dass die von Arnold in tuberkulösen Lymphdrüsen gesehenen Rundzellenherde wirklich tuberkulöser Natur gewesen sind, ist nicht bewiesen, da die betreffenden Untersuchungen ohne diagnostische Verwerthung des (damals noch unbekannten) Tuberkelbacillus gemacht wurden; vom Standpunkte meiner Erfahrungen kann ich nur annehmen, dass Arnold indifferente entzündliche Zellansammlungen irrtümlich für Anfänge des specifischen tuberkulösen Processes angesprochen hat. Was des genannten Forschers Auffassung der epithelioiden und Riesenzellen als Producte regressiver Metamorphosen der Lymphzellen anbelangt, so ist dieselbe unseren oben geschilderten Befunden über das Vorkommen typischer karyokinetischer Theilungen der fixen ursprünglichen sowohl, als auch der neugebildeten epithelioiden Zellen gegenüber völlig unhaltbar und nach Arnold's neuester oben erwähnter Publication scheint es ja, als sei der Autor selbst gewillt, seine frühere Auffassung aufzugeben. Nicht unterlassen will ich, noch darauf hinzuweisen, dass unsere Beobachtungen über den Verlauf der experimentellen Drüsentuberkulose, die, sonderbarer Weise noch immer, trotz des Nach-

¹⁾ Virchow's Archiv. Bd. 14. S. 48.

²⁾ Virchow's Archiv. Bd. 87.

weises der Tuberkelbacillen in scrophulösen Lymphdrüsen, nicht ganz aufgegebene nosologische Unterscheidung zwischen tuberkulösen und scrophulösen Lymphdrüsenerkrankungen als illusorisch kennzeichnen; denn wir sehen, dass die inficirte Drüse aus dem Zustand disseminirter, makroskopisch sichtbarer Knötcheneinlagerung allmählig in eine Form der Erkrankung übergeht, welche alle legitimen makro- und mikroskopischen Kriterien einer echt scrophulösen Lymphadenitis darbietet ¹⁾).

D. Die Histogenese des Lungentuberkels.

Wie im vorigen Capitel bereits erwähnt, siedeln sich die in die vordere Augenkammer eingeführten, und daselbst zur Wucherung gelangenden Tuberkelbacillen, nachdem sie die, die Lymphgefässe des vorderen Bulbusabschnittes aufnehmenden Lymphdrüsen des Kopfes und Halses durchwandert, und mittels des Ductus thoracicus in das System der oberen Hohlvene eingedrungen sind, zunächst in den Lungen an und man hat es, da die Ansiedelung bei Verwendung gleichgrosser Fragmente gleichartigen Impfmateriales zu annähernd derselben Zeit ²⁾ erfolgt, in der Hand, sowohl die ersten Anfänge, als auch die fortlaufende Entwicklung des tuberkulösen Processes in den Lungen durch Untersuchung der,

¹⁾ Auf die Thatsache, dass durch Impfung tuberkulöser Massen Formen von Lymphdrüsenerkrankung hervorgebracht werden, welche vollkommen den scrophulösen Drüsenerkrankungen des Menschen gleichen, hat auch schon Klebs (Virchow's Archiv. Bd. 44) aufmerksam gemacht.

²⁾ Bei Impfung mit Impftuberkeln lassen sich in der Regel Ende der 4., bei Impfung mit Perlsucht Ende der 5. Woche post inoculationem die ersten beginnenden Tuberkeleruptionen in den Lungen nachweisen; bei Uebertragung menschlicher Tuberkelsubstanz schwanken die Zeittermine in ziemlich weiten Grenzen, weil der Gehalt menschlicher Tuberkelstoffe an Tuberkelbacillen in den verschiedenen Fällen ein sehr ungleicher ist. Am meisten empfiehlt sich, bei diesen Versuchen die Einspritzung bacillenreicher Flüssigkeit in die vordere Augenkammer zu wählen, weil hierbei, wie dies bereits Koch (Mitth. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. II. S. 70) richtig erkannt und hervorgehoben hat, sehr viel grössere Mengen von Tuberkeln auf einmal in den inneren Organen sich bilden, als nach Uebertragung fester Tuberkelsubstanz in die vordere Augenkammer, oder nach Einspritzung tuberkelbacillenhaltiger Flüssigkeit unter die Haut, was die Untersuchung gerade der wichtigsten, der Anfangs-Stadien des Processes, welche sich makroskopisch gar nicht, oder nur undeutlich markiren, natürlich wesentlich erleichtert. Es erklärt sich, meines Erachtens, diese Thatsache leicht durch die von Schwalbe nachgewiesene Communication der vorderen Augenkammer mit den vorderen Ciliarvenen, welche auch eine directe Zufuhr der in der Injectionsflüssigkeit suspendirten Tuberkelbacillen in das Blutgefässsystem ermöglicht, während bei den beiden anderen genannten Infectionsmoden die Bacillen, soweit nachweislich, nur durch Vermittlung des Lymphgefässsystems in das Blut eindringen (vergl. hierüber auch noch später). Dass hier-
nach bei erstgenannter Infectionsweise die Tuberkelbildung nicht nur, wie erwähnt, reichlicher, sondern auch frühzeitiger auftritt (Ende der 3. Woche) liegt in der Natur der Sache,

von dem genannten Termin ab in kurz aufeinanderfolgenden Zeiträumen den verschiedenen Individuen einer zu gleicher Zeit mit demselben Impfmateriale geimpften Versuchsthierserie entnommenen Athmungsorgane zu studiren. Die Entnahme muss natürlich ebenfalls am lebenden (betäubten) Thier geschehen, und es muss Sorge dafür getragen werden, dass nur ganz kleine, höchstens 2—3 Mm. dicke Stückchen des infectirten Lungengewebes unmittelbar nach dem Ausschneiden in die, durch Umrühren in Bewegung versetzten Fixationsflüssigkeiten gebracht werden, damit diese unverzüglich und vollständig die excidirten Gewebstheilchen durchdringen.

Der erste Beginn des tuberkulösen Processes in den Lungen, welcher sich, wie erwähnt, makroskopisch entweder gar nicht, oder nur durch vereinzelte Einstreuung allerfeinster, mehr durch das Gefühl, als durch das Auge wahrnehmbarer Knötchen verräth, ist histologisch dadurch gekennzeichnet, dass im Bereiche der von den Tuberkelbacillen in Beschlag genommenen Gewebsstrecken zahlreiche typische Mitosen an den verschiedenen fixen Gewebszellen auftreten. Wenn, wie dies der häufigste Fall ist, die Bacillen im Gewebe der Alveolarwandungen und Endbronchiolen haften bleiben, wobei sie theils in den Zellen der Capillargefässe theils in die Alveolarepithelien ¹⁾ theils in der (beim Kaninchen noch weit spärlicher, als beim Menschen vorhandenen) bindegewebigen Zwischensubstanz des elastischen Alveolengerüstes zu liegen kommen, dann sind es die Kerne der Endothelien der Capillarwände, sowie die Alveolarepithelien, welche, nachdem die Bacilleneinlagerung einen etwas höheren Grad erreicht hat, wenn auch nicht so reichliche wie die fixen Zellen der tuberkulös infectirten Iris, aber doch immerhin recht viele mitotische Theilungen aufweisen (Vergl. Fig. 10). Die in Karyokinese begriffenen Lungenepithelien heben sich häufig von ihrer Unterlage mehr oder minder weit ab und kommen dadurch frei in das Lumen der Alveole zu liegen; sie zeigen sämmtlich einen exquisit granulirten Protoplasmaleib, während dies bei den mitotischen Gefässendothelien nicht die Regel ist, dieselben vielmehr meistens noch die hyaline Beschaffenheit des normalen Zellkörpers darbieten, weshalb ich annehmen möchte, dass es hauptsächlich die von Natur aus körnigen Elemente des Lungenepithels ²⁾ sind, welche bei der Tuberkel-

¹⁾ Die Unterscheidung der Alveolarepithelien von den Capillarwandzellen bietet, wie jedem Specialuntersucher bekannt, am Schnittpräparate normaler Lungen nicht unerhebliche Schwierigkeiten, zuweilen ist sie ganz unmöglich; indessen gelangt man doch, bei einiger Uebung, namentlich an mit guter natürlicher Injection versehenen Müller's Lösung- und Chromsäure-Präparaten dahin, wenigstens stellenweise, eine ganz sichere Differenzirung zu treffen.

²⁾ Ueber die Zusammensetzung des Lungenepithels der Säugethiere, insbesondere des Kaninchens, vergl. die neueste eingehende Arbeit von W. Feuerstack:

bildung in Wucherung gerathen. Viele der mit Kernfiguren versehenen Zellen enthalten Bacillen; nicht wenige lassen allerdings keine Bacillen erkennen, immer sind jedoch dann in nächster Nähe solche aufzuweisen¹⁾. — Wenn, wie dies seltener geschieht, die Bacillusansiedelung in den Bindegewebszügen der interlobulären Septa oder in der Wand der grösseren Blutgefässe und Bronchien oder schliesslich in den physiologischen aber nicht constanten, meist in der Adventitia der grösseren Luftröhrenäste gelegenen Lymphfollikeln des Lungengewebes Platz greift²⁾, dann sind es die Bindegewebszellen der genannten Bindegewebszüge, sowie diejenigen der verschiedenen Schichten der genannten Canäle und eventuell die fixen Zellen der Lymphfollikel³⁾, welche vielfach in mitotischer Theilung angetroffen werden; auch an dem Bronchialepithel, namentlich in dessen tieferen Schichten konnte ich, falls Bacillen in dasselbe ein- oder wenigstens bis nahe an dasselbe heran gedrungen waren, zahlreiche Mitosen entdecken⁴⁾. — Untersucht man die inficirten Lungen einige Tage später, so ist die Zahl der fühl- und makroskopisch sichtbaren Knötchen grösser, und der Umfang vieler derselben beträchtlicher

Ueber das Verhalten des Epithels der Lungenalveolen bei der fibrinösen Pneumonie (Göttingen, Preisschrift, 1882); nach F.'s, im Wesentlichen die Angaben von Kölliker, Küttner u. A. bestätigenden Untersuchungen, besteht das Lungenepithel „aus zusammenhängenden Pflasterepithelien, in denen 2 Elemente vorwiegen, nämlich kleine kernhaltige granulirte Zellen und grössere kernhaltige hyaline Platten; daneben finden sich Uebergangsformen von granulirten kernhaltigen Zellen zu kernlosen Platten“. — Eine sichere Entscheidung darüber, ob ausser den granulirten Epithelzellen auch die hyalinen Platten an dem karyokinetischen Process bei der Bildung des Lungentuberkels sich betheiligen, dürfte nur an Isolationspräparaten zu gewinnen sein; die Herstellung solcher, gleichzeitig die Erhaltung der Mitosen bezweckender Isolationspräparate ist jedoch mit sehr erheblichen Schwierigkeiten verbunden, deren Ueberwindung mir die verhältnissmässig untergeordnete Frage nicht werth zu sein schien. Ich erwähne nur noch, dass Feuerstack bei seinen Untersuchungen über experimentelle croupöse Pneumonie gleichfalls nur an gekörnten Lungenepithelien progressive Veränderungen beobachtete.

¹⁾ Vergl. hierüber Capitel A, S. 31.

²⁾ Nur mehr ausnahmsweise und jedenfalls erst nach längerem Bestand der tuberkulösen Erkrankung des Lungenparenchyms siedeln sich die Tuberkelbacillen im Gewebe der Pleura an; das Vorkommen von Pleuratuberkeln ist deshalb bei der secundären Lungentuberkulose der Versuchsthiere eine seltene und stets erst in den späteren Stadien der Lungenerkrankung zu beobachtende Erscheinung; auch bei menschlicher Lungentuberkulose gehört ja bekanntlich das Vorhandensein wirklicher Pleuratuberkel zu den Seltenheiten.

³⁾ Das Verhalten der Karyomitosis ist hier ganz das gleiche, wie in den in tuberkulöser Entartung begriffenen Lymphdrüsen.

⁴⁾ Im normalen Bronchialepithel ausgewachsener Kaninchen habe ich keine Mitosen finden können; nach den neuesten Untersuchungen von Flemming und Bockendahl (Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 24. H. 3. S. 361 ff.) kommen im Trachealepithel ausgewachsener Säugethiere solche, wenn auch nicht gerade häufig, schon physiologisch vor.

geworden; sämtliche der sichtbaren Knötchen sind von perlgrauer Farbe und exquisit durchscheinend. Mikroskopisch sieht man jetzt (vergl. hierzu Fig. 11) im Bereiche der von Bacilluswucherungen besetzten Gewebsterritorien an den meisten Stellen nicht nur wie im vorigen Falle Kernfiguren an den betreffenden fixen Zellen, sondern auch mehr oder minder zahlreiche neugebildete, gleichfalls häufig mit typischen Kernfiguren ausgestattete Epithelioidzellen, welche an vielen Stellen bereits zu der Formation kleinerer und grösserer Epithelioidzellentuberkel zusammengetreten sind. Ihren vorwiegenden, zuweilen fast ausschliesslichen Sitz haben diese beginnenden oder mehr minder weit in der Entwicklung vorgeschrittenen Tuberkelherde in dem eigentlichen Lungengewebe und zwar sind es hier sowohl die Wandungen der Alveolen und Endbronchiolen, als auch besonderes deren Lumina, welche die neugebildeten Epithelioidzellen beherbergen. Die jungen Pulmonaltuberkel setzen sich demnach zusammen aus Gruppen von Alveolen, deren Lich- tungen theilweise oder vollständig mit einkernigen runden, oder durch gegenseitige Abplattung kubisch resp. polyedrisch gewordenen epithelioiden Elementen neuer Bildung, zwischen denen sich eine spärliche, im natürlichen Zustand flüssige und homogene, in den Härtungsmitteln, namentlich der Chromsäure fädig gerinnende Intercellularsubstanz und da und dort eine Zelle vom Charakter eines farblosen Blutkörperchens sich befindet, erfüllt sind, und in deren Wandung ebenfalls in wechselnd grosser Zahl neue Elemente von der Beschaffenheit der in den Hohlräumen gelegenen grossen Zellen eingebettet sind. Die Herkunft dieser neuentstandenen epithelioiden Gebilde steht wohl, dem Gesagten zufolge, ausser jeder Frage: die in den Alveolarräumen sind Abkömmlinge der proliferirenden Alveolarepithelien, die in den Wandungen der Alveolen Brut der proliferirenden Capillargefässendothelien (vielleicht auch der fixen Zellen des bindegewebigen Stützgewebes der Alveolarsepta) — eine auch nur partielle Abstammung aus den vereinzelt emigrierten Leukocyten ist abzulehnen, weil an diesen niemals Mitosen und weil niemals Uebergangsformen zwischen den Leukocyten und den Epithelioidzellen zu beobachten sind. — Weit seltener als im Lungenparenchym begegnet man im interlobulären Bindegewebe, in der Wand der grösseren Blutgefässe und Bronchien und eventuell auch in den Lymphknötchen des Lungengewebes neugebildeten Epithelioidzellen und Heerden von solchen; in den Blutgefässen liegen dieselben um diese Zeit noch allein im Gewebe der Adventitia, in den Bronchien dagegen zuweilen auch in der Intima, das Epithelium leicht nach dem Bronchiallumen zu vorwölbbend; die Genese aller dieser Zellheerde kann ebenfalls nicht zweifelhaft sein: sie sind das Resultat der Wucherung der fixen Gewebszellen der betreffenden Localitäten, deren mitotischen Theilungen wir in einer frü-

heren Periode der Erkrankung begegnet, und welche Theilungsvorgänge auch jetzt noch, wie erwähnt, vielfach, namentlich in den Randpartien der im Aufbau begriffenen Epithelioidzellenherde zu constatiren sind.

Untersucht man die Lungen unserer Versuchsthiere wiederum mehrere Tage später, so bieten dieselben jetzt makroskopisch das ausgesprochene Bild der disseminirten Miliartuberkulose dar; die Grösse der einzelnen Knötchen wechselt von eben sichtbaren Körnchen bis zu etwa stecknadelkopfgrossen Bildungen, erstere haben ein graues durchscheinendes, letztere ein weisses opakes Aussehen, das zwischen den Knötchen gelegene Gewebe ist vollständig normal. Histologisch findet man neben Veränderungen, welche den in den beiden früheren Terminen beobachteten entsprechen, an der Stelle der grösseren, makroskopisch weisslich-opaken Tuberkel Epithelioidzellenherde, welche, falls sie im eigentlichen Lungengewebe gelegen, einen reichlicheren Complex von Alveolen umfassen, durchweg eine pralle Erfüllung der Lumina der letzteren mit epithelioiden Elementen, denen hie und da einzelne Lymphkörperchen beigemischt sind, und meist auch eine dichtgedrängte Ansammlung solcher, etwas reichlicher mit Lymphkörperchen gemischten Epithelioidzellen in den Wandungen erkennen lassen; doch tritt zuweilen die letztgenannte Erscheinung sehr in den Hintergrund, so dass das Alveolargerüst in seiner ursprünglichen Textur in den Herden ziemlich unverändert erhalten, namentlich die Capillarität darin in normaler Weite, mit integren Blutkörperchen ausgegossen, zu erkennen ist, während in der überwiegenden Mehrzahl dieser grösseren Tuberkelherde die Capillaren allerdings durch die Zellenwucherung in den Wandungen verdeckt, und, wie künstliche Injectionspräparate derartiger Lungen lehren, mehr oder minder vollständig undurchgängig geworden sind, ein Verhältniss, welches natürlich auch die Unterscheidung zwischen den, den Alveolarräumen einerseits, den Alveolarseptis andererseits angehörenden Zellansammlungen erschwert resp. stellenweise, ohne Zuhülfenahme der Kalimethode (welche, an Alkoholpräparaten, die Alveolarwände durch das Sichtbarwerden der elastischen Fasern kennzeichnet) unmöglich macht. Herde dagegen, die nur aus Wucherungen der Alveolarwandungen ohne gleichzeitige Ausfüllung der entsprechenden Alveolarräume mit proliferirendem Alveolarepithel bestanden, existiren wie gesagt in den Lungen der tuberkulös inficirten Versuchsthiere zu dieser, und, gleich im Voraus gesagt, auch zu irgend einer anderen Zeit nicht. — Die vorhandenen grösseren Tuberkelnester im interlobulären Bindegewebe, in den Wandungen der grösseren Gefässe und Bronchien und in den Lymphfollikeln sind ebenfalls fast nur aus neugebildeten Epithelioidzellen zusammengesetzt, zwischen denen ein zartes bindegewebiges Reticulum sich ausspannt; lymphatische Elemente beherbergen sie nur in minimaler Zahl. Die grösseren Gefäss-

tuberkel greifen jetzt mit einem Theil ihres Umfanges in die Media¹⁾ hinein, während an der Intima eine sichelförmige obliterirende Endothelwucherung zur Entwicklung gekommen ist, deren grösster Durchmesser dem Mittelpunkt des Tuberkelherdes in den Aussenhäuten entspricht; Bacillen sind dann auch in der Intimaneubildung, wenn auch nur ausnahmsweise zu finden. — In vielen der beschriebenen grösseren Tuberkel aller der genannten Standorte sind, wenn auch weitaus nicht so häufig und so zahlreich, wie in den kleineren Tuberkelformationen, namentlich an den Randpartien Mitosen sowohl an den neugebildeten Epithelioid- als auch den ursprünglichen fixen Gewebszellen nachzuweisen. Auch an den Kernen des Gefässendothels an der Grenze der erwähnten Intimaverdickungen und an den endothelartigen Elementen dieser selbst gelang es, auch bei Abwesenheit von Bacillen in letzteren, Karyokinesen aufzufinden²⁾.

Explorirt man die erkrankten Lungen wiederum mehrere Tage später, also etwa 14 Tage nach Constatirung des Beginns der Tuberkelbildung, so zeigt sich makroskopisch ziemlich das gleiche Bild, wie im vorigen Stadium, nur lassen jetzt die grössten und grösseren Knötchen deutlich ein gelbes, opakes („käsiges“) Centrum erkennen. Mikroskopisch bieten diese letzteren Knötchen im Wesentlichen denselben histologischen Bau dar, wie die soeben beschriebenen Epithelioidzellentuberkel der vorangegangenen Erkrankungsperiode, jedoch sind erstens die neugebildeten Epithelioidzellen, besonders die in den Alveolen gelegenen voluminöser und vielfach zwei- bis mehrkernig geworden, ohne indessen, falls die Infection durch Uebertragung fester Impftuberkelsubstanz, oder durch Injection bacillenreicher Suspensionsflüssigkeit in die vordere Augenkammer erzielt wurde, in der Regel die Grösse und den Kernreichthum

¹⁾ Soweit meine Beobachtungen reichen, waren es ungleich häufiger Arterien, als Venen, in deren Wandung Tuberkelbildung Platz gegriffen hatte. Ob sich die glatten Muskelzellen der Media an der Erzeugung epithelioider Tuberkelzellen betheiligen, kann ich zunächst nicht sicher entscheiden; ich habe zwar bei Bacilleninvasion der Arterienwandungen unzweifelhafte Mitosen in der sonst histologisch integren Muscularis (ebenso wie in der Muskelhaut der Bronchien) gefunden, da es aber in der Muscularis der grösseren Arterien (wie wohl auch in der der Bronchien) auch vereinzelte Bindegewebszellen giebt, so bleibt einigermaßen fraglich, ob die Mitosen auf diese oder, was ich allerdings für wahrscheinlicher halten muss. auf die eigentlichen Muskelzellen zu beziehen waren.

²⁾ Hierdurch ist ein directer stricter Beweis für die Richtigkeit der besonders auch vom Verf. vertretenen Ansicht, dass die gewöhnliche „spontane“ Endarteriitis obliterans (Friedländer) gleich der histologisch mit ihr identischen obliterirenden Endarteriitis post ligaturam ihre Entstehung einer Wucherung des Gefässendothels verdankt, geliefert. (Vergl. in dieser Beziehung auch die Bemerkungen auf S. 55.)

eigentlicher Riesenzellen zu erlangen, während dies nach Perlsuchtimpfung ganz regelmässig geschieht ¹⁾, und hat zweitens die Zahl der in den Tuberkelherden vorhandenen Leukocyten, sowohl in den alveolären, als besonders auch den interalveolären Wucherungen mehr oder minder beträchtlich zugenommen, so dass viele von den, theils im eigentlichen Lungengewebe theils in den interlobulären Bindegewebszügen oder den Wandungen der grösseren Bronchien und Gefässe gelegenen Tuberkelherden auf den ersten Blick, namentlich bei schwächeren Vergrösserungen, als im Wesentlichen aus lymphatischem Gewebe zusammengesetzte Knötchen, als reine Tuberkellymphome im Sinne Virchow's, imponiren, während eine genauere Investigation wohltingirter Präparate mit Oelimmersion und Abbe'scher Beleuchtung die Structur des früheren Epithelioidzellentuberkels durch die dichte Anhäufung leukocytärer Gebilde hindurch erblicken lässt. Ein wirklich qualitativer Unterschied des histologischen Verhaltens aber besteht darin, dass die mittleren Zonen der grösseren Tuberkel jetzt im Zustand der Nekrose (Coagulationsnekrose, Weigert) sich befinden: sowohl die Zellwucherungen in den Hohlräumen, als auch die in den Wandungen, zeigen keine, oder fast keine, Kernfärbung, zwischen den in kernlose Schollen umgewandelten Epithelioidzellen liegen mehr oder minder reichliche, aus dem Zerfall von Leukocytenkernen hervorgegangene, intensiv von den Kernfärbemitteln imbibirte Kerndetritusmassen und da und dort noch einzelne wohl-erhaltene, offenbar erst kürzlich eingewanderte, Leukocyten. Karyokinetische Figuren sind jetzt in den grössten Tuberkelknötchen selbst am Rande nur ganz ausnahmsweise zu beobachten. — Das zwischen den beschriebenen Knötchen befindliche Lungengewebe zeigt Hyperämie und vielfach auch Randstellung der farblosen Blutkörper in den Lungencapillaren, besonders hart an der Grenze der Tuberkelherde, eine Erscheinung, welche uns über die Herkunft der in den wachsenden Tuberkelknötchen sich ansammelnden und zwar, wie die Vergleichung der jüngeren mit den weiter in der Entwicklung vorgeschrittenen Formen erkennen lässt, darin von der Peripherie nach dem Centrum hin vorrückenden, Leukocyten-schaaren klar genug Auskunft ertheilt. Der Bacillengehalt der grösseren und grössten Knötchen hat gegen früher sich noch erheblich gesteigert, besonders dicht lagern die Parasiten in dem käsigen Centrum der Herde. — Ausser den soeben eingehend in ihrem histologischen Verhalten geschilderten, in käsiger Nekrobiose begriffenen grösseren Tuberkelknötchen beherbergt, wie erwähnt, das Lungengewebe noch zahl-

¹⁾ Die Erklärung dieser Differenz ist in den auf S. 45 ff. und S. 65, Anm. 1, gegebenen Auseinandersetzungen enthalten.

lose kleinere und kleinste, eben beginnende Tuberkelformationen, deren histologische Verhältnisse mit den früher beschriebenen sich decken.

Die weiteren Veränderungen, die sich in dem tuberkulös inficirten Lungenparenchym bis zum Tode der Versuchsthiere vollziehen, sind nur noch quantitativer Natur, und bedürfen daher keiner detaillirten besonderen Beschreibung. Es treten im Laufe der Zeit immer neue und neue Knötchen auf, die theils durch Importation neuer Bacillen vom Blutstrome her, theils durch Dissemination von Bacillen aus den herdförmigen Brutstätten innerhalb der bereits gebildeten Tuberkelnester¹⁾, entstehen. Die Knötchen rücken daher immer näher und näher aneinander und confluiren schliesslich zu zusammenhängenden tuberkulösen Wucherungen, welche anfänglich noch, so lange sie noch nicht in toto verkäst sind, sowohl makroskopisch, als besonders mikroskopisch, namentlich durch das Vorhandensein der käsigen Centren, aber auch durch die, vorzüglich am Rande der Conglomerate deutlich hervortretende bogenförmige Abgrenzung der confluirten Miliargranulationen, ihre Zusammensetzung aus knötchenförmigen Einzelherden zu erkennen geben, später jedoch, wenn die Verkäsung vollständig geworden ist, nicht, oder nur schwierig von den lobulären und lobären käsigen Pneumonien Virchow's (Desquamativpneumonien Buhl's), wie sie spontan bei Menschen und Thieren, namentlich Rindern (käsige Hüttenrauchpneumonie²⁾) vorkommen, und wie sie experimentell durch Trachealinjection resp. Inhalation von Tuberkelbacillen [Küssner³⁾, Koch⁴⁾, Schäffer (der unter E. Leyden⁵⁾ arbeitete) Samuelson⁶⁾] oder durch directe Einspritzung solcher in das Parenchym der Lunge (R. Schäffer) erzeugt werden können, zu differenziren sind, ein Umstand, der nicht Wunder nehmen darf, da, wie schon mehrfach, besonders nachdrücklich in älterer Zeit von Reinhardt⁷⁾,

¹⁾ Wie bei der Tuberkulose des Irisgewebes (vergl. S. 37, Anm.) wachsen auch hier, wie in allen übrigen von Tuberkulose ergriffenen Organen einzelne Bacillen aus der Colonie des Tuberkelherdes in die gesunde Umgebung aus und bilden dann entweder in loco, oder, durch den Saftstrom (vielleicht auch durch Wanderzellen) fortgeschleppt, an einer entfernteren Stelle des Organs neue Bacilluscolonien (letzteres natürlich nur dann, wenn sie überhaupt haften. und nicht in den Strom der abführenden Lymphgefässe hineingerathen).

²⁾ Vergl. hierüber John's treffliche Arbeit: „Die käsige Pneumonie u. s. w. des Rindes“. Fortschr. d. Med. 1883. No. 21. Orig.-Mitth.

³⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1883. No. 36.

⁴⁾ Mittheil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. II. S. 75.

⁵⁾ R. Schaeffer. Die Verbreitung der Tuberkulose in den Lungen. Inaug.-Diss. Berlin, Mai 1884. — E. Leyden, Klinisches über den Tuberkelbacillus. Diese Zeitschrift. Bd. VIII. H. 5.

⁶⁾ Noch nicht publicirte, im hiesigen Institute ausgeführte Arbeit.

⁷⁾ Ueber die Uebereinstimmung der Tuberkelablagerung mit den Entzündungsproducten. Annalen d. Charité-Krankenhauses zu Berlin. Bd. I. 1850.

in neuerer von Buhl¹⁾, Verf.²⁾ und Arnold³⁾, in neuester von R. Schaeffer⁴⁾ hervorgehoben und unten noch etwas eingehender unsererseits begründet werden soll, zwischen den sog. käsigen Lobulär- und Lobärpneumonien durchaus nicht, wie Virchow lehrte, und wie heute mit ihm noch einzelne Autoren annehmen, qualitative und principielle, sondern nur quantitative und graduelle anatomisch-histologische Unterschiede bestehen. — Schliesslich wird das Gewebe der inficirten Lungen, unter beträchtlicher Vergrösserung des gesamten Organumfanges, von oben bis unten in eine starre, derbe, graugelbe Masse umgewandelt, welche an der Oberfläche eine unregelmässig höckrige, auf der Schnittfläche dagegen eine ziemlich glatte, homogene Beschaffenheit darbietet; der Farbton der Schnittfläche ist im Allgemeinen ein gleichmässig graugelber, doch treten allenthalben intensiver gelb gefärbte Punkte und Streifen: die Centren der ursprünglich distincten Tuberkelherde erster, zweiter, dritter etc. Ablagerung des Lungengewebes darin zu Tage. Erweichungen des verkästen Gewebes und daraus resultirende Zerfallshöhlen (Cavernen) kommen zwar nach unseren Beobachtungen unzweifelhaft vor, aber jedenfalls sehr selten und erst nach mehrmonatlicher Dauer der Erkrankung⁵⁾

¹⁾ Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht. Zwölf Briefe. München 1873.

²⁾ Ueber latente Tuberkulose. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. No. 218.

³⁾ Ueber disseminirte Miliartuberkulose der Lungen. Virchow's Archiv. Bd. 88.

⁴⁾ l. c.

⁵⁾ Schon von einzelnen früheren Autoren (Waldenburg, Hering u. A.) und neuestens auch von R. Schaeffer wird angegeben, dass sich bei experimenteller Lungentuberkulose gelegentlich auch kleine käsige Cavernen finden können; bei der grossen Seltenheit dieses Vorkommnisses (Koch, der ebenfalls höchst zahlreiche Tuberkelimpfversuche angestellt hat, erwähnt z. B. gar nichts von dem Vorhandensein käsiger Höhlen in den Lungen seiner Versuchsthiere) muss in jedem einzelnen derartigen Falle die Möglichkeit einer zufälligen Combination mit älteren präexistirenden Cavernen auf spontan-tuberkulöser Grundlage abgewogen und darf die Entstehung der Cavernenbildung erst dann dem Zerfall der künstlich hervorgerufenen Tuberkelproducte zugeschrieben werden, wenn die sorgfältige makro- und mikroskopische Untersuchung der Cavernenwand deren vollständig gleichartige histologische Beschaffenheit mit anderen älteren, in derselben Lunge vorhandenen experimentell-tuberkulösen Veränderungen nachweisen lässt. Darf nun nach den erwähnten Beobachtungen allerdings als bewiesen angesehen werden, dass ausnahmsweise, nach künstlicher tuberkulöser Infection, d. h. nach Invasion ausserordentlich massenhafter Tuberkelbacillen, nach Verlauf von mehreren Monaten Cavernenbildung in den tuberkulös entarteten Lungen eintreten kann, so folgt daraus doch keineswegs, dass dies auch bei spontaner tuberkulöser Infection, die naturgemäss immer durch unendlich geringere Bacillenmengen ins Leben gerufen werden wird, als wir sie bei unseren Experimenten zur Wirksamkeit gelangen lassen, der Fall sein könne; im Gegentheil, wir sind nach den vorliegenden experimentellen Erfahrungen anzunehmen berechtigt, dass das Zustandekommen spontaner tuberkulöser Cavernenbildung einen noch weit längeren Zeitraum als mehrere Monate beansprucht. Wenn daher nach Angabe

und es bieten dann diese auf dem Boden der artificiellen Tuberkulose entstandenen kleinen Vomicae stets ein ganz frisches d. h. keine Spur einer bindegewebigen Abgrenzung documentirendes Aussehen dar. Zwischen der tuberkulös entarteten Textur zeigen sich nur noch spärliche Reste lufthaltigen Parenchyms, welche häufig im Zustand emphysemähnlicher Blähung sich befinden. Die aufschneidbaren Bronchien sind zuweilen etwas stärker geröthet, durch die unverdickte zarte durchsichtige Wandung schimmern die angrenzenden Tuberkelablagerungen hindurch, nicht selten jedoch protuberiren auch an der Innenfläche käsige Knötchen, welche den in der Adventitia oder der Intima der Luftröhrenwandung entwickelten Tuberkeln entsprechen; makroskopische Geschwüre der Bronchialschleimhaut jedoch findet man nicht; im Bronchialschleim sind nur in den seltenen Fällen von tuberkulöser Cavernenbildung Tuberkelbacillen in erheblicherer Zahl nachzuweisen; vereinzelte solcher finden sich zuweilen darin auch ohne Zerfall des tuberkulös entarteten Lungengewebes; sie dringen in diesen Fällen, wie die Untersuchung ergibt, von den Tuberkelherden der Bronchialschleimhaut, die dabei meist mikroskopisch eine seichte Ulceration erkennen lassen, in den anhaftenden Bronchialschleim hinein.

Ganz analog den Bronchien verhalten sich die grösseren, der Scheere zugänglichen Arterien und Venen der Lunge: die käsigen Massen, welche man nach dem Aufschneiden der Gefässe an der Wandung derselben sieht, gehören grösstentheils dem angrenzenden Lungengewebe an, schim-

so zuverlässiger Beobachter, wie Thomas und Heubner (Verhandl. d. I. Versamml. d. Ges. f. Kinderheilk. Freiburg i. Br. 1883. S. 17) „unter Umständen bei ganz jungen Kindern von 2—3 Monaten, welche an Tuberkulose leiden, sich ganz deutliche Cavernen in den Lungen zeigen“, wenn vollends ein eben so kompetenter Beobachter wie die genannten, Demme (ibidem S. 13) mittheilt, dass er am 29., 21., ja sogar am 17. und 12. (!) Lebenstage bei neugeborenen Kindern tuberkulös-phthisische Processe mit hochgradiger Cavernen- und Geschwürsbildung in Lunge (und Darm) constatirt habe, so kann es wohl nicht dem allergeringsten Zweifel unterliegen, dass die genannten Erkrankungen älter als die extrauterine Lebensdauer der betreffenden Kinder, mithin also congenitalen Ursprunges waren. — Dass die Erweichung der tuberkulösen Käsemassen ein rein secundärer, wahrscheinlich einfach chemischer Process ist, der mit der Tuberkulose als solcher gar nichts mehr zu thun hat, weiss jeder pathologische Anatom, und es ist deswegen der gegen die Lehre von den Tuberkelbacillen als Erreger der menschlichen Lungenphthise gerichtete Einwand, dass man durch Uebertragung von Bacillen zwar Tuberkulose, aber nicht Phthise, d. h. zwar feste Tuberkel-Knötchen und -Knoten, aber nicht schmelzende und eingeschmolzene Käseherde erzeugen könne, ohne alle sachliche Bedeutung, ganz abgesehen davon, dass man, wenn auch der Regel nach nicht gerade an der Lunge, so doch an anderen Organen, am Auge und an den Lymphdrüsen (vergl. unsere bez. Mittheilungen) den Process der phthisischen Schmelzung der künstlich durch Bacillenimpfung hervorgerufenen tuberkulösen Neubildung regelmässig in optima forma vor sich gehen sehen kann.

mern also einfach durch das durchsichtige Gefässrohr hindurch; zum kleineren Theil sitzen sie aber auch in den äusseren Wandschichten selbst und zuweilen sogar als vereinzelte, nach dem Lumen zu vorspringende Knötchen, in der Intima der genannten Gefässe; Ulceration der letzteren, sowie Thrombenbildung konnte in keinem Falle beobachtet werden. — In histologischer Hinsicht ist betreffs dieser vorgerückten und terminalen Erkrankungsstadien den früheren Ausführungen noch hinzuzufügen, dass, je grösser der Umfang und die Zahl der Tuberkelablagerungen wird, das dazwischen liegende Gewebe einen um so höheren Grad von capillarer Hyperämie mit Randstellung und Extravasation farbloser Blutzellen zu erkennen giebt, wodurch eine immer reichlichere Einschwemmung von Leukocyten in die bereits fertigen und besonders die noch neu sich bildenden Epithelioidzellentuberkel herbeigeführt wird, welche letzteren dadurch frühzeitiger und noch vollständiger das lymphoide Stadium der Tuberkelstructur erreichen, als ihre Vorgänger. In diesen vollständig lymphoid umgewandelten Tuberkelknötchen ist es zuweilen selbst mit Hülfe der Oelimmersion und Abbé'scher Beleuchtung schwer, die ursprüngliche Textur des pulmonalen Epithelioidzellentuberkels herauszuerkennen und man könnte sie für primäre lymphatische Knötchen, hervorgebracht durch einfache lymphoide Wucherung der Alveolarleisten mit mechanischem Verschluss der Alveolarräume halten, wenn nicht das Vorhandensein aller möglichen Uebergangsstufen zwischen den geschilderten originären Epithelioidzellentuberkeln des Lungengewebes und diesen lymphoid infiltrirten Formen, sowie die Untersuchung mittelst der Kalimethode, welche auch in letzteren die typische Anordnung des elastischen Alveolargerüstes mehr oder minder deutlich zu Tage treten lässt, den wahren Sachverhalt klarlegte.

Karyokinetische Figuren sind bis zuletzt in den kranken Lungen im Bereiche der noch jüngeren Tuberkelherde an den präexistirenden fixen und den neugebildeten Epithelioidzellen nachzuweisen, während an den leukocyitären Elementen keine Spur echter Mitosenbildung zu beobachten ist. Die Bacillen wachsen anfangs mit anscheinend unverminderter Lebhaftigkeit auch in den abgestorbenen Gewebszellen fort, so dass schliesslich ihre Menge in den tuberkulös degenerirten Lungen eine geradezu stupende wird; bei längerer Dauer der Erkrankung aber nehmen sie allmählig in den käsigen Massen an Zahl ab, zerbröckeln zu einzelnen Körnchen und verschwinden schliesslich darin fast ganz.

Ausser auf metastatischem Wege, durch Infection von den Blutbahnen aus, kann, wie gegenwärtig feststeht und oben bereits erwähnt worden ist, auch durch Trachealinjection resp. Inhalation von Tuberkelbacillen eine echte Lungentuberkulose ins Dasein gerufen werden¹⁾. In Gemein-

¹⁾ Während die tuberkulöse Natur der von Tappeiner u. A. (Literatur siehe

schaft mit Herrn Collegen Samuelson habe auch ich vor 2 Jahren eine Reihe von Experimenten ausgeführt, welche die Inficirbarkeit des Lungengewebes durch von den Athmungswegen aus eindringende Tuberkelbacillen bewiesen. Ohne auf das Detail der Versuche, deren genauere Schilderung sich Samuelson vorbehalten hat, einzugehen, erwähne ich, dass es uns gelang, durch Injection verschieden grosser Mengen von Bacillensuspensionsflüssigkeit¹⁾ in die Trachea constant eine echt tuberkulöse Affection des Lungengewebes zu erzeugen, welche sich von der metastatischen Lungentuberkulose makroskopisch - anatomisch insofern unterschied, als dabei von vorn herein viel umfänglichere Herde — bei sehr reichlicher Injection sogar solche von lobulärer und lobärer Ausbreitung — auftraten, die auch in ihren frühesten Stadien ein mehr graugelbliches „opakes“, als grau-transparentes Aussehen, eine geringere Prominenz über Ober- und Schnittfläche und auf letzterer eine deutlichere feinkörnige, die Zusammensetzung aus einzelnen gefüllten Alveolen verathende Beschaffenheit darboten, als die zu gleich grossen Herden zusammengefloßenen Miliartuberkel. Histologisch liessen sich die erwähnten Unterschiede darauf zurückführen, dass entsprechend den sehr viel grösseren Mengen der die Lungentextur invadirenden Parasiten gleich von Anfang an nicht bloss einzelne Alveolargruppen, sondern ganze Acini²⁾ und Lobuli, unter Umständen sogar Summen der letzteren, die tuberkulösen Veränderungen erleiden, dass ferner die Wucherung des Epithels der Alveolarröhren und Bronchiolen noch mehr in den Vordergrund tritt gegenüber der entzündlichen Wucherung (Epithelioidzellenneubildung) der Alveolar- und Bronchialwände und dass schliesslich die Ansammlung leukocyitärer Elemente in den Hohlräumen und den Wandungen des respirirenden Parenchyms weit frühzeitiger und massenhafter erfolgt, als bei den auf metastatischem Wege im Lungengewebe³⁾

bei John, Geschichte der Tuberkulose etc. Leipzig 1883) durch Inhalation zerstäubter tuberkulöser Substanzen erhaltenen Lungenveränderung noch in Zweifel gezogen werden konnte (vergl. des Verf.'s Aufsatz: Die Wege der tuberkulösen Infection. Ztschr. f. klin. Med. Bd. VI. S. 3) hat zuerst Veraguth (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 17) diese Zweifel dadurch vollständig beseitigt, dass er das Eindringen und die Vermehrung der inhalirten Tuberkelbacillen ins und im Lungengewebe, sowie die Bildung von typischen Tuberkelherden um die proliferirenden Bacillen direct constatirte. Der Arbeit Veraguth's schlossen sich die oben citirten Untersuchungen von Küssner und Schaeffer (E. Leyden) bestätigend an und Koch gelang es (l. c.) auch durch Inhalation reincultivirter Tuberkelbacillen charakteristische Lungentuberkulose hervorzurufen.

¹⁾ Hergestellt durch sorgfältiges Verreiben von Impftuberkelmassen in CINA-Lösung und nachträgliches Coliren der Mischung durch ein feines Tuch.

²⁾ Die in einen Endbronchiolus mündenden Alveolarröhren mit ihren Infundibulis und Alveolen (F. E. Schulze, Rindfleisch).

³⁾ Secundär treten auch bei der Aspirationstuberkulose Tuberkelknötchen im

ins Leben gerufenen Tuberkelbildungen. Es ergab sich also aus diesen Untersuchungen erstens, dass durch Aspiration reichlicher Quantitäten von Tuherkelbacillen ein der sog. käsigen Pneumonie des Menschen (der Desquamativpneumonie Buhl's) makroskopisch sowohl als mikroskopisch völlig identischer Process erzeugt werden könne, und zweitens, dass dieser Pröcess trotz seiner namentlich ab origine evidenten makroskopischen Verschiedenheit von der disseminirten Miliartuberkulose des Lungengewebes doch den grundlegenden histologischen Vorgängen nach mit letzterer im Wesentlichen identisch ist. Karyokinetische Figuren wurden zwar damals in den auf dem Bronchialwege inficirten Lungen nicht beobachtet, weil nicht die hierzu nöthigen Methoden der Untersuchung angewendet worden waren, indessen kann es bei der erwiesenen principiellen histologischen Identität zwischen metastatischer und Aspirationstuberkulose keinem Zweifel unterliegen, dass die für erstere gefundenen histogenetischen Gesetze auch für letztere ihre Gültigkeit haben werden.

Die im Obigen mitgetheilten Resultate meiner Untersuchungen über das Verhalten des künstlich erzeugten Lungentuberkels stimmen in wesentlichen Punkten, betreffend die Anatomie und Histologie desselben, mit den Ergebnissen früherer Forschungen über experimentelle Lungentuberkulose, insbesondere mit den einschlägigen Befunden Burdon-Sanderson's¹⁾, Klein's²⁾, Hering's³⁾, Orth's⁴⁾, Schüller's⁵⁾, Watson Cheyne's⁶⁾ und Schaeffer's⁷⁾ überein. Bemerkenswerth ist in dieser Beziehung insbesondere die Congruenz mit den Untersuchungen Watson Cheyne's, welcher, gleichfalls die Bacillen als Wegweiser für die Erkenntniss der tuberkulösen Veränderungen benutzend, mit Betonung die Priorität des Auftretens der epithelioiden gegenüber demjenigen der leukocyären Tuberkelmente hervorhebt. Mehrere der genannten

interlobulären etc. Bindegewebe, in der Wand der grösseren Bronchien und Gefässe auf, doch, besonders in den beiden letztgenannten Organtheilen, unverhältnissmässig seltener, als bei der metastatischen Lungentuberkulose.

¹⁾ On the communicability of tubercle by inoculation; thent report of the medical offices of the privy council for 1867.

²⁾ The anatomy of the lymphatic system the lung. London 1875.

³⁾ Histologische und experimentelle Studien über Tuberkulose. Berlin 1873.

⁴⁾ Experimentelle Untersuchungen über Fütterungstuberkulose. Virchow's Archiv. Bd. 76. S. 217. Orth (der noch vor Entdeckung der Tuberkelbacillen arbeitete) rechnet jedoch die zur Ausfüllung der Alveolen mit epithelialen Zellpröpfen führenden Wucherungen des Alveolarepithels nicht zu den sensu strictiori tuberkulösen Veränderungen, sondern betrachtet sie als accidentelle Entzündungsphänomene, eine Auffassung, welche dem Obigen zufolge nicht haltbar ist.

⁵⁾ l. c.

⁶⁾ l. c.

⁷⁾ l. c.

Autoren, namentlich Schüller und Watson Cheyne, haben auch die Histogenese des experimentellen Lungentuberkels zu eruiern gesucht und sind diese beiden Forscher dabei in den Hauptpunkten zu demselben Resultate gelangt, wie wir; ihre Deutung entbehrte jedoch des sicheren Beweises und der Begründung durch das genetische Detail, da bei des ersteren Untersuchungen weder die (damals noch nicht entdeckten) Tuberkelbacillen, noch die karyokinetischen Figuren, bei den des letzteren zwar die Tuberkelbacillen, aber nicht die karyokinetischen Figuren verwerthet wurden.

Dass die Histogenesis des experimentellen Lungentuberkels nach denselben histologischen Principien sich vollzieht, wie die Entwicklung des Iris-, Corneal- und Lymphdrüsen-Tuberkels bedarf nach dem Gesagten keiner weiteren Begründung. Dagegen muss noch der Punkt einer besonderen Erörterung unterworfen werden, dass nach der Lehre Virchow's, welche bis vor Kurzem, in Deutschland wenigstens, die herrschende war, der menschliche Tuberkel, welcher allein Virchow als Object seiner histologischen Forschungen über Tuberkulose gedient hat, in einem wesentlich anderen topographischen Verhältniss zu dem eigentlichen Lungengewebe steht, als es nach unseren, mit denen der anderen genannten Forscher übereinstimmenden Beobachtungen bei dem künstlich durch Bacillusimpfung hervorgerufenen der Fall ist. Während nämlich an der Bildung der letzteren eine Wucherung des Alveolarepithels einen ganz hervorragenden Antheil nimmt, soll der menschliche Tuberkel nach Virchow allein zu Stande kommen durch eine lymphoide Wucherung der Alveolarwandung, welche an und für sich, ohne Hinzukommen zelliger Neubildungen im Lumen der Alveolarräume, einfach mechanisch eine zunehmende Verengung und endlichen Verschluss dieser bedingt. Schon in einer früheren kleinen Arbeit¹⁾ habe ich jedoch darauf hingewiesen, dass diese Anschauung Virchow's, gegen welche übrigens die Mehrzahl der französischen Pathologen von je her Widerspruch erhoben, sehr häufig nicht den thatsächlichen Verhältnissen entspricht, indem in vielen Fällen von ganz unzweifelhafter Miliartuberkulose des Lungengewebes die vorhandenen Knötchen sämmtlich einen alveolären Bau, d. h. eine Zusammensetzung aus mit zelligen Wucherungen gefüllten Alveolen, deren Wandungen gleichfalls Sitz einer sie mehr oder minder stark verdickenden zelligen Neubildung waren, darboten, und fortgesetzte Untersuchungen in dieser Richtung haben mich darüber belehrt, dass dies Verhältniss ein völlig regelmässiges ist, und dass auch hinsichtlich der Structur der inter- und intraalveolären Neoplasien, welche an der Bildung des menschlichen Tuberkels sich betheiligen, nicht die geringste

¹⁾ Ueber latente Tuberkulose. Volkmann's Samml. klin. Vorträge. No. 218.

principielle Abweichung von dem, was uns die experimentelle Erfahrung über die Structurgeschichte des pulmonalen Tuberkels lehrt, besteht. Je jünger¹⁾ das menschliche Tuberkelknötchen der Lunge ist, je weniger rapid es sich entwickelt, desto sicherer darf man sein, die Structur des „alveolären“ Epithelioidzellentuberkels in ihm zu finden, je länger es besteht, je stürmischer sein Wachsthum sich entfaltet, um so mehr wird diese typische Structur verdeckt und verwischt sein durch die secundäre Leukocyteninfiltration in die inter- und intraalveolären epithelioiden Wucherungen, so dass es einer sehr sorgfältigen Untersuchung nach den auf S. 82 angegebenen Grundsätzen bedarf, um die genannte Structur als Grundlage auch dieser anscheinend reinen „Lymphoidtuberkel“ des Lungengewebes nachzuweisen. Nach meinen Beobachtungen gelingt dies aber in jedem Falle von menschlicher Lungentuberkulose, wenn auch sehr erhebliche Differenzen in den numerischen Verhältnissen zwischen den Epithelioidzellenwucherungen des Alveolarepithels und der Alveolarwand einerseits und der Leukocyteninfiltration andererseits dabei vorkommen; aber dies trifft auch, wie wir gesehen haben, für die experimentellen Lungentuberkel zu und es darf demnach unbedenklich dieser letztere als das histologische Ur- und Ebenbild des menschlichen Lungentuberkels angesehen werden. Dass mit dieser Erkenntniss der wirklichen Structurgeschichte des menschlichen Lungentuberkels die von Virchow und seiner Schule so scharf hervorgehobene und auch heute noch in rein histologischer Beziehung streng aufrecht erhaltene Scheidung zwischen Miliartuberkeln der Lungen und chronisch-käsigen Pneumonien fällt, liegt in der Natur der Sache: der miliare Tuberkel des Lungengewebes ist, rein histologisch betrachtet, nichts

¹⁾ Das Alter menschlicher Tuberkelknötchen lässt sich allerdings niemals mit ganz positiver Sicherheit feststellen; es kann sich dabei immer nur um eine ungefähre Schätzung handeln, und diese wird sich zunächst an das zu halten haben, was wir über die Zeitgrenzen wissen, innerhalb deren der experimentelle Tuberkel diese oder jene Stufe histologischer Entwicklung erreicht; wir sahen aber bereits aus voranstehenden Beobachtungen (und später mitzutheilende erweitern diese Erfahrung noch erheblich), dass je nach der Menge und Propagationsenergie der Bacilluswucherung der zeitliche Ablauf der Tuberkelentwicklung in nicht unbeträchtlichen Grenzen schwankt. Es ist demnach nicht statthaft, blos aus der histologischen Bildungsstufe auf das Alter der Tuberkelknötchen zu schliessen, sondern es wird immer dabei das Verhalten der Bacillusvegetation in dem betreffenden Tuberkel mit in Betracht zu ziehen sein. Je geringer bei gleicher histologischer Entwicklungsstufe die Zahl der vorhandenen Bacillen ist, desto längere Zeit wird der Tuberkel gebraucht haben, um auf dieser Entwicklungsstufe anzulangen, und es ist anzunehmen, dass bei sehr spärlicher und schleichender Bacillusentwicklung der Tuberkel sehr lange Zeit auf einer und derselben histologischen Bildungsstufe verharren könne, ohne weitere merkbare gewebliche Veränderungen einzugehen.

Anderes, als eine miliare chronische, verkäsende Pneumonie und die chronische, verkäsende Pneumonie ist, histologisch ergründet, nichts Anderes als ein echt tuberkulöser Process des Lungengewebes; die histologische Identität ist bedingt durch die Identität des beide Processe in gleicher Weise einleitenden und Verlauf und Ablauf in gleicher Weise bestimmenden und beherrschenden ätiologischen Momentes. Nur quantitative und graduelle, nicht essentielle Differenzen existiren, wie wir gesehen haben, selbst zwischen der typischen lobulären oder lobären chronisch-käsigen Pneumonie und dem typischen Miliartuberkel des Lungengewebes, dieser beiden durch den Umfang der Producte und die Mischungsverhältnisse der einzelnen Elemente oft weit auseinander gerückten, aber durch natürliche und ohne Willkür nicht auseinander zu reissende Verbindungen zu einer Einheit verbundenen Formen desselben Geschehens, so dass nicht einmal diese unwesentlichen Differenzen des äusseren Umfangs der Producte und des Entwicklungsgrades den einzelnen Factoren des tuberkelbildenden Processes als constante und zuverlässige Unterscheidungsmerkmale zwischen chronisch-käsigen Pneumonien und Lungentuberkeln benutzt werden können.

Mit dieser unserer Auffassung des histologischen Characters des echten miliaren Lungentuberkels und seines Verhältnisses zu den sog. käsigen Pneumonien harmonirt unter den oben ¹⁾ genannten Arbeiten vor Allem diejenige J. Arnold's, in welcher an der Hand sehr zahlreicher und mit gewohnter Gründlichkeit ausgeführter Untersuchungen der echte miliare Lungentuberkel des Menschen als ein circumscripiter Entzündungsherd definirt wird, an dessen Aufbau und Zusammensetzung sich sowohl entzündliche Wucherungen der Alveolar- und Bronchiolenwandungen, als auch solche des Alveolar- und Bronchiolenepithels betheiligen, welche letzteren sogar in manchen Fällen das primäre und hauptsächlichste Moment des histologischen Geschehens repräsentiren ²⁾.

Allerdings nimmt Arnold ausser Tuberkelherden von dem beschrie-

¹⁾ Vergl. S. 79/80.

²⁾ Es gelang Arnold sogar (wie in der Einleitung bereits erwähnt wurde) an den Kernen des wandständigen Epitheliums in solchen Herden karyokinetische Figuren nachzuweisen und damit das Vorkommen einer Proliferation dieses Epitheliums im miliaren Lungentuberkel festzustellen, welcher Proliferationsvorgang nun durch unsere Untersuchung als ein constanter Factor der pulmonalen Tuberkelbildung und als ausschliessliche Quelle der intraalveolären Epithelioidzellenwucherung bei dieser erwiesen worden ist. Ueber die Herkunft der Zellansammlungen in den Wandungen der Alveolen und Endbronchiolen kam dagegen Arnold an seinen Präparaten zu keinem bestimmten Resultate, sondern bewegen sich in dieser Beziehung seine Anschauungen in den Gleisen der in der Einleitung reproducirten Vorstellung, welche sich dieser Forscher nach Untersuchungen an anderen Organen über den Entwicklungsmodus der interstitiellen Tuberkelwucherung gebildet.

benen Sitz und Zusammensetzung noch die Existenz solcher an, welche nur aus entzündlichen Wucherungen der Alveolar- und End-Bronchiolenwandung mit einfacher Compression von deren Hohlräumen hervorgehen, eine Annahme, der auch wir noch in der citirten, kurz vor Arnold's Arbeit erschienenen Schrift Gültigkeit zugesprochen, die wir aber gegenwärtig, aus oben angegebenen Gründen, nicht mehr als zutreffend anerkennen können.

E. Die Histogenese des Nierentuberkels.

Nächst den Lungen sind es die Nieren, welche in unseren Versuchen am frühesten¹⁾ und reichlichsten von metastatischer Tuberkelentwicklung ergriffen werden. Wie bereits oben²⁾ erwähnt, bleiben die in die Nieren eindringenden Tuberkelbacillen nachweislich zunächst theils in Schlingen der Glomeruli, theils in Epithelien der gewundenen Harncanälchen, in welche letztere sie wahrscheinlich von den anliegenden Capillargefässen aus, möglicherweise auch mittelst des Harnstroms (dem sie Seitens der Glomeruli beigemischt werden können) hineingelangen, haften. Von diesen Stellen primärer Haftung aus (an denen sie sich häufig in ungewöhnlicher Massenhaftigkeit entwickeln³⁾), dringen die Tuberkelbacillen, wie die fortgesetzte, nach denselben Regeln und Methoden, wie bei den früher beschriebenen Organen ausgeführte Untersuchung ergibt, allmählig in die angrenzende Nierenstructur hinein und vermehren sich daselbst im Wesentlichen in derselben Art und Weise, wie in den bisher in Betreff der Tuberkelentwicklung studirten Geweben: sie bilden wiederum rundliche Nester oder Schwärme, deren Dichtigkeit vom Centrum nach der Peri-

¹⁾ Die Ablagerung von Tuberkelbacillen in die verschiedenen inneren Organe erfolgt, wie die Untersuchung ergibt, bei unseren Versuchen ziemlich gleichzeitig; nur hinsichtlich der Menge der in den einzelnen Organen zur Ansiedlung gelangenden Parasiten sind die Lungen den übrigen Organen voraus und zeigen sich daher Tuberkelknötchen frühzeitiger und reichlicher in ersteren, als in letzteren.

²⁾ Vergl. S. 17.

³⁾ Die betreffenden Gefässknäuel resp. Harncanälchenabschnitte werden in kurzer Frist derartig von den wuchernden Parasiten erfüllt, dass sie sich auf nach Ehrlich's Methode (doppelt) gefärbten Präparaten schon bei ganz schwachen Vergrößerungen als rein blaue Inseln von der braunen Umgebung abheben, Bilder, welche an die Mikroccocciembolien der Niere bei pyämischen Processen erinnern. Ob diese unverhältnissmässig reichliche Entwicklung der ersten Bacillusansiedlungen in der Niere nur darauf beruht, dass die im Blutstrom kreisenden Tuberkelbacillen in der Niere, und zwar an den genannten Structurbestandtheilen in grösserer Menge zurückgehalten resp. ausgeschieden werden als anderswo, oder ob dabei auch die Anwesenheit des Harns, als eines besonders günstigen Bacterien-Nährstoffes eine Rolle spielt, lasse ich dahingestellt.

pherie abnimmt u. s. w. Was die Lage der proliferirenden Bacillen zu den Structurbestandtheilen der Nierenrinde anlangt, so befinden sie sich fast sämmtlich innerhalb von Zellen, was dadurch bedingt ist, dass das Gewebe der Nierenrinde des Kaninchens eben fast ausschliesslich aus Zellen besteht: zwischen den aus Epithelien und ganz dünner zarter Membrana propria bestehenden Harncanälchen verlaufen die aus Endothelzellen zusammengesetzten Capillaren — ein eigentliches interstitielles Bindegewebe existirt in der normalen Kaninchenniere so gut wie nicht, wenigstens ist es nur so rudimentär ausgebildet, dass es sich dem sicheren morphologischen Nachweis auf Schnittpräparaten entzieht; die, einen Hauptbestandtheil der Nierenrinde ausmachenden Glomeruli sind ebenfalls fast rein zelliger Natur: den aus endothelialen Röhren bestehenden Glomerulusschlingen haften zarte Häutchen abgeplatteter epithelioider Zellen („Glomerulusepithel“) an, die Kapsel des Glomerulus wird, abgesehen von der feinen Membrana propria, von einer einzelligen Schicht platter epithelioider Elemente („Kapselepithel“) gebildet. In alle die genannten zelligen Gebilde dringen nun die Tuberkelbacillen entweder direct vom Blutstrom her oder von den erwähnten Propagationscentren aus sich verbreitend mehr oder minder zahlreich ein; im freien Lumen der Harncanälchen oder im Blut der Capillargefässe habe ich dagegen nie Bacillen nachweisen können; nur in den primär (vom Blutstrom aus) invadirten Glomerulis schienen sie zuweilen auch innerhalb der Lichtung der Schlingen zu liegen, ohne dass sich jedoch eine ganz sichere Anschauung über diesen Punkt hätte gewinnen lassen¹⁾. Die erste histologische Veränderung, die innerhalb der von den sich vermehrenden Bacillen in Beschlag genommenen Gewebsterritorien²⁾ sichtbar wird, ist wiederum die, nicht minder lebhaft als an der Lunge, wenn auch nicht so lebhaft, wie an der Iris sich entfaltende Karyokinese der fixen Ge-

¹⁾ Die oben beschriebenen Bilder intensiver Bacillenanhäufung in den primär befallenen Glomerulis lassen sich auch ohne Annahme intravasculärer Bacilluswucherung so deuten, dass die von dem Lumen der Glomerulusschlingen aus in vereinzelt Exemplaren in die Endothelzellen dieser Schlingen hineingelangenden Bacillen, sich ausschliesslich innerhalb dieser Elemente vermehren und die Lichtungen der Schlingen dadurch zum Verstreichen bringen.

²⁾ Bisweilen fand ich auch in anscheinend normalen und ausgewachsenen Kaninchennieren vereinzelte Kerntheilungsfiguren, an den Harncanälchenepithelien sowohl, als auch an den Zellen der Glomeruli; jedoch stets nur in so verschwindend geringer Zahl, dass sie gegenüber der sehr reichlichen Menge der Mitosen in den in tuberkulöser Entartung begriffenen Abschnitten des Nierengewebes ausser Betracht gelassen werden konnten. Dass in normalen Nieren ausgewachsener Kaninchen Mitosen, wenn überhaupt, nur äusserst selten vorkommen, bezeugen auch die negativen Ergebnisse der diesbezüglichen Untersuchungen Bizzozero's (Centralbl. f. d. med. Wiss. 1885. No. 4).

webszellen, und zwar sowohl der Epithelien der Harncanälchen, als auch der Endothelien der intertubulären Capillargefässe und der Zellen der Glomeruluskapseln, sowie der Wandelemente¹⁾ der Glomerulusschlingen selbst; am reichlichsten sind die Mitosen an den erst-, am spärlichsten, verhältnissmässig, an den letztgenannten Zellgebilden zu beobachten, eine Erscheinung, welche sich durch die oben geschilderte Vertheilung der Bacillen auf die genannten Structurbestandtheile hinreichend erklärt. Dem Stadium der Karyokinese der genannten Elemente folgt die Neubildung epithelioider Zellen auf dem Fusse (vergl. hierzu Fig. 12): das normaliter aus einer Zelllage bestehende Harncanälchenepithel wird unter Zunahme des Umfangs und Verstreichen der Lichtungen der betreffenden Canälchen doppelt- und mehrschichtig, wobei die neugebildeten Elemente den typischen bekannten Formcharakter der Mutterzellen verlieren und den Habitus der scharfbegrenzten, feinkörnigen epithelioiden Tuberkelzellen annehmen; auch zwischen den Harncanälchen, an der Stelle der Capillargefässe, treten reichlich Zellen neuer Bildung von epithelioidem Aussehen auf, welche die Capillarröhren zum Verschluss bringen und allmähig immer breiter werdende solide Zellstränge formiren, die die angrenzenden resp. umschlossenen Harncanälchen zur Seite drängen, resp. — falls die eingeschlossenen Harncanälchenstrecken, wie dies vielfach vorkommt, nicht gleichzeitig Wucherung ihres Epitheliums aufweisen — zusammendrücken; schliesslich zeigen auch die von Bacillen invadirten Glomeruli und deren Kapseln formative Veränderungen, indem ihre Schlingen unter Vergrösserung und Vermehrung der Kerne²⁾ und allmä-

¹⁾ Bezüglich der karyokinetischen Figuren in den Wandungen der Gefässknäuel ist es mir an den mir vorliegenden Bildern zur Zeit noch nicht gelungen, mit aller Bestimmtheit im Einzelfall zu entscheiden, ob dieselben den Glomerulusepithelien oder den Endothelzellen der Capillarschlingen angehören; die Schwierigkeit dieser Entscheidung begreift sich leicht, wenn man berücksichtigt, dass das Glomerulusepithelhäutchen dem Capillarrohr fast allseitig innig anliegt, ohne dass jedoch die beiderseitigen Kerne dabei regelmässig einander decken (die Capillarröhren sind nämlich weit kernärmer, als die sie bedeckenden Glomerulusepithelscheiden, Ribbert), sodass es oft auf Schnittpräparaten schwer oder unmöglich ist, beiderlei an und für sich morphologisch nicht wesentlich verschiedene Kernarten von einander zu unterscheiden. (Leichter gelingt diese Unterscheidung an den grösseren Glomerulis menschlicher Nieren, wie insbesondere die schönen Untersuchungen von Langerhans [Virchow's Archiv. Bd. 76 und Bd. 99] beweisen.) Gleichwohl glaube ich mich auf Querschnittsbildern durch die Glomeruli ziemlich sicher davon überzeugt zu haben, dass sowohl an den Glomerulusepithelien, als auch an den Zellkernen der Capillarschlingen Mitosen vorkommen.

²⁾ Ich kann es einstweilen, aus den soeben, S. 90, Anmerk. 1, angegebenen Gründen noch nicht ganz sicher entscheiden, ob diese Kernproliferation an den Glomerulusepithelien oder an den Kernen der Capillarschlingen, oder an beiden stattfindet; höchst wahrscheinlich ist mir jedoch nach meinen oben erwähnten Mitosen-

ligem Anschwellen der Lichtungen sich verbreitern und verlängern und in kernreiche solide Protoplasmastränge umwandeln (wodurch Bilder entstehen, welche den von Langhans¹⁾ und von Friedländer²⁾ unter anderen pathologischen Verhältnissen in [menschlichen] Nieren beobachteten und als „Glomerulonephritis [Klebs]“ beschriebenen Erscheinungen sehr ähnlich sind), während die Kapselepithelien entweder gleichzeitig mit den geschilderten Alterationen an den Glomerulis³⁾, oder vielfach auch ohne dieselben, anschwellen und zu einem zwei- bis vielschichtigen Lager epithelioider Zellen auswachsen, welches den Kapselraum theilweise oder vollständig ausfüllt. Fast sämtliche der neugebildeten Epithelioidzellen sind mit einem oder mehreren Bacillen versehen und es lassen sich auch an ihnen vielfach typische karyokinetische Figuren nachweisen.

Beim weiteren Fortschreiten des Processes nimmt mit der Zahl der Bacillen die Zahl der neugebildeten Epithelioidzellen in den im Aufbau begriffenen Nierentuberkelherden immer mehr und mehr zu; die Brut der wuchernden Harncanälchenepithelien bringt durch Druck u. s. w. allmählig die sie umschliessende Membrana propria zum Schwund, so dass die epithelioiden Zellwucherungen innerhalb der Canälchen vielfach mit denen ausserhalb derselben, welche in gleicher Weise an Masse zunehmen, confluiren, so dass nunmehr eine Unterscheidung der intra- und der extracanalicular entstandenen Zellneubildungen nicht mehr möglich ist; auch wuchernde Glomeruli sind jetzt etwas häufiger zu beobachten als früher (was offenbar darauf beruht, dass die Bacillen jetzt, wie der Augenschein lehrt, von den, die Kapselhohlräume verschliessenden und den betreffenden Glomerulis wie eine Kappe dicht anliegenden Wucherungsschichten des Kapsel-epithels aus direct in die Substanz der bezüglichlichen Gefässknäuel hinein-

befunden, sowie insbesondere auch nach der ganzen Art der im folgenden Text genauer beschriebenen Veränderung, welche sich wohl kaum durch eine alleinige Proliferation des Glomerulusepithels erklären lassen dürfte, sondern welche unmittelbar auf eine Gewebszunahme der Substanz der Capillarschlingen selbst hinweist, dass letzteres der Fall ist. Ich habe in letzter Zeit versucht, diesen noch nicht definitiv erledigten Punkt durch Isolirungen der betreffenden Glomeruli und Abstreifen ihres Epithels sicher zu stellen, bin jedoch auch auf diesem Wege, dessen Schwierigkeit an und für sich und besonders auch in Anbetracht des relativ seltenen Vorkommens der betreffenden Veränderungen in tuberkulösen Nieren auf der Hand liegt, nicht zu völlig abschliessenden Resultaten gekommen.

¹⁾ l. c.

²⁾ Fortschritte der Medicin. 1883. No. 3.

³⁾ Diese Alterationen sind durchaus nicht an allen von den Bacillen in Angriff genommenen Glomerulis zu beobachten; sie fehlen, soviel ich sehen konnte, an denjenigen, in welchen die Bacilluswucherung schnell einen sehr hohen Grad erreicht (s. o.), in diesen Fällen erfolgt alsbald eine reichliche Einwanderung von Leukocyten in die betreffenden Gefässknäuel, an welche Erscheinung sich unmittelbar die käsige Mortification der letzteren anschliesst.

wachsen), wenn auch die weitaus grösste Mehrzahl der in die Tuberkelherde einbezogenen Glomeruli, gleich den zufällig in diesen Herden nicht zur Wucherung ihres Epithels gelangten¹⁾ Harncanälchenabschnitten (welche übrigens vielfach, ebenso wie die in Wucherung begriffenen, körnige oder namentlich hyaline Cylinder einschliessen), nur Verkleinerung des Umfanges und die Zeichen einfacher Atrophie darbieten, Zustände, in welche sie offenbar der Druck der sie rings umgebenden Epithelioidzellenwucherungen des angrenzenden Gewebes versetzt hat. Durch die bedeutende Vergrösserung des Umfangs, welchen die meisten der innerhalb des späteren Tuberkelherdes präexistirenden Structurbestandtheile durch die tuberkulöse Gewebswucherung erfahren, muss natürlich auch ein centrifugaler Druck auf das dem Tuberkelherd benachbarte, nicht mit in Wucherung gerathende normale Nierenparenchym ausgeübt werden; man findet demnach jetzt an der Peripherie der Tuberkelherde eine Zone abgeplatteter Harncanälchen und Gefässknäuel, zum Zeichen, dass das periphere Wachsthum der betreffenden Tuberkelknötchen abgeschlossen ist.

Bezüglich der weiteren Stadien fortschreitender Entwicklung²⁾ und hinsichtlich der Rückbildungsvorgänge, in Betreff ferner des Zusammenfließens der Einzelherde zu grösseren Conglomeratknoten und schliesslich der Schicksale der Bacillenvegetation in den älter werdenden Tuberkelprodukten verhält sich der Nierentuberkel in allen wesentlichen Beziehungen so durchaus analog, wie der Lungentuberkel, dass eine specielle Beschreibung dieser Verhältnisse überflüssig sein würde, es vielmehr zur Orientirung über den Sachverhalt vollauf genügt, auf diese Uebereinstimmung an dieser Stelle hinzuweisen. Nur in topographischer Beziehung machen sich bei der Nierentuberkulose einige Besonderheiten geltend, welche Erwähnung verdienen; hierher gehört erstens das völlige Freibleiben der Nierenpyramide von metastatischer Tuberkelentwicklung und die Neigung der Nierentuberkelchen, sich zu Gruppen innerhalb derjenigen Gewebsgebiete zu sammeln, welche dem Rindenbezirke einzelner „Nierenlobuli“ entsprechen, wodurch auf dem makroskopischen Durch-

¹⁾ Es erklärt sich dies durch mangelnde Bacillenbesetzung der betreffenden Canälchen in der ersten Periode der Bildung des den Tuberkelherd ins Leben rufenden Bacillennestes.

²⁾ In den nach Perlsuchtimpfung entstehenden Tuberkelherden der Nieren bilden sich, bei übrigens gleichen histologischen Verhältnissen, im Gegensatz zu den durch Impftuberkelimpfung hervorgerufenen, regelmässig auch mehrkernige Epithelioid- und Riesenzellen sowohl innerhalb der extra-, als besonders auch der intracaniculären Epithelioidzellenwucherungen; einige Male gewahrte ich dabei in letzteren auch Elemente mit mehrfachen mitotischen Kernfiguren. (Vergl. S. 44 ff.)

schnitt oblonge oder leicht keilförmig gestaltete weissliche oder gelbweisse, durch mehr oder minder breite normale Zwischenstrecken von einander getrennte Herde hervortreten, welche bekanntermassen auch bei menschlicher metastatischer Nierentuberkulose¹⁾ eine häufige Erscheinung bilden, die offenbar durch schubweise Ablagerung von Tuberkelbacillen Seitens des Stromes der einzelnen Interlobulararterien in das Nierengewebe bedingt ist. In den Wandungen der grossen, an der Grenze von Rinden- und Pyramidensubstanz gelegenen Gefässe habe ich Tuberkel nur verhältnissmässig selten und nur in der Adventitia gesehen, in den Venen noch öfter als in den Arterien.

In der mir zugänglichen Literatur habe ich eingehendere²⁾ Angaben über die histologische Entwicklung und Structur des Impftuberkels der Niere nicht finden können, muss deshalb von einem Vergleich meiner Befunde mit früheren einschlägigen Beobachtungen Abstand nehmen. Was das histologische Verhältniss des experimentellen Nierentuberkels zu dem menschlichen anlangt, so würden sich auch hier, wie in der Lunge weitgehende principielle Differenzen zwischen beiden Bildungen ergeben, wenn die zur Zeit noch weitverbreitete³⁾, von Virchow⁴⁾ begründete Anschauung über Entwicklung und Structur des menschlichen Nierentuberkels der Wirklichkeit entspräche. Diese Anschauung geht bekanntlich dahin, dass die tuberkulöse Neubildung in der Niere, wie in allen übrigen parenchymatösen Organen, den Charakter einer kleinzelligen (lymphoiden) Wucherung besitzt, welche ausschliesslich von dem „Stroma, dem eigentlichen Interstitialgewebe“ ausgeht, während die in den Tuberkelherd eingeschlossenen specifischen Gewebsbestandtheile (insbesondere die Harncanälchen) durch einfach atrophische und nekrotische Vorgänge zu Grunde gehen. Jul. Arnold⁵⁾ hat jedoch bereits, an ältere

¹⁾ Vergl. z. B. Klebs, Handb. d. path. Anatomie. S. 665; ferner Arnold, Virchow's Archiv. Bd. 83. S. 290.

²⁾ Die kurze histologische Beschreibung, welche Orth (l. c.) von dem durch Perlsuchtfütterung entstandenen Nierentuberkel giebt, entspricht insoweit unseren Befunden, als Orth denselben im Wesentlichen aus grossen (epithelioiden) Zellen aufgebaut sein lässt. Ihren Ausgang nimmt nach ihm die Neubildung vom „interstitiellen Gewebe“, während die Harncanälchen, „die in den Randschichten noch deutlich erkennbar sind, nach der Mitte hin bald verschwinden“. Die active Mittheilung der specifischen Parenchymbestandtheile an dem tuberkulösen Process ist demnach von Orth nicht constatirt worden.

³⁾ Auch in Ziegler's neuestem Lehrbuch der pathologischen Anatomie, II., S. 465, wird die Histologie des menschlichen Nierentuberkels der Virchow'schen Beschreibung entsprechend geschildert.

⁴⁾ Vergl. dessen Geschwulstwerk. II. S. 655.

⁵⁾ Virchow's Archiv. Bd. 83. S. 289 ff.

diesbezügliche Beobachtungen Wilh. Müller's¹⁾ anknüpfend, auf Grund eigener sorgfältiger Studien diese Anschauung insoweit corrigirt, als er nachwies, „dass bei der Bildung des miliaren Nierentuberkels nicht nur das interstitielle Gewebe eine Rolle spielt, sondern dass auch die specifischen Gewebstheile — die Epithelien der Harncanälchen und Malpighi'schen Kapseln, die membranösen Umhüllungen dieser, sowie die Schlingen des Glomerulus — betheiligt sein können“; Arnold constatirte in den Miliartuberkeln menschlicher Nieren vielfach dieselben Erscheinungen an den genannten Structurbestandtheilen, wie sie von uns in dem experimentellen Nierentuberkel beobachtet und oben eingehend geschildert worden sind; selbstverständlich gelangte er bei der relativen Ungunst seines Untersuchungsobjectes nicht zu einer so vollständigen Kenntniss der hierbei sich vollziehenden histologischen Processe, und auch nicht zu einer ebenso sicheren Begründung des genetischen Details desselben, wie wir bei unseren experimentellen Untersuchungen²⁾. Den Zellansammlungen im interstitiellen Gewebe schreibt er freilich, im Einklang mit der Virchow'schen Lehre, einen rein kleinzelligen, lymphatischen Charakter zu und es wäre demnach immer noch ein wichtiger Differenzpunkt in dem histologischen Verhalten des menschlichen Nierentuberkels gegenüber dem des experimentellen zu verzeichnen. Indessen unterliegt es keinem Zweifel, dass dieser Differenzpunkt nur dadurch bedingt ist, dass die Autoren den menschlichen Tuberkel der Niere niemals in so frühen Stadien der Entwicklung zu untersuchen Gelegenheit hatten, um die ursprünglich ebenfalls grosszellige (epithelioiden) Beschaffenheit der Zellneubildungen des interstitiellen Gewebes darin zu erkennen: hält man sich an die feinen grauweissen, noch nicht als Knötchen prominirenden Fleckchen, als welche sich die beginnenden Tuberkel der Nierenrinde des Menschen dem blossen Auge darstellen, so gelingt es, sich von der thatsächlichen Uebereinstimmung der Structur des mensch-

¹⁾ Ueber Structur und Entwicklung des Tuberkels in den Nieren. Inauguralabhandlung. Erlangen 1857.

²⁾ In Betreff der Harncanälchen beobachtete Arnold zwar Erfüllung derselben mit epithelartigen Zellen und an diesen letzteren auch einzelne Kernfiguren, aber die eigentlich beweisende Beobachtung für die Abstammung dieser Zellen von dem Harncanälchenepithel, nämlich den Nachweis der Mitosenbildung an dem wandständigen Epithelium übrigens noch unveränderter, in den sich bildenden Tuberkelherd einbezogener, Harncanäle hat Arnold nicht gemacht (Arnold's diesbezüglichen Beobachtungen gegenüber wäre immer noch die Deutung möglich — wenn auch wenig wahrscheinlich — gewesen, dass die im Lumen der Harngefässe angesammelten Zellen aus eingewanderten Elementen hervorgegangen seien); dasselbe gilt für Arnold's Beobachtung von Anhäufungen epithelartiger Zellen auf der Innenfläche der Malpighi'schen Kapseln; an den Glomerulis hat Arnold nur die späteren Zustände der Umlagerung und Durchsetzung mit Leukocyten, nicht aber die früheren, oben geschilderten proliferativen Vorgänge zu sehen Gelegenheit gehabt.

lichen Nierentuberkels mit dem experimentellen auch in Betreff des erwähnten Punktes, namentlich bei Untersuchung mittels Oelimmersionslinsen, welche Form und tinctorielle Eigenschaften der histologischen Elemente weit sicherer zu beurtheilen gestatten, als die Trockensysteme, zu überzeugen: die Zellneubildungen in den Interstitien zwischen den Harncanälchen besitzen hier gleichfalls der Hauptsache nach epithelioiden Charakter, wenn sie auch da und dort mit einigen leukocyitären Elementen versehen sind; erst wenn die Tuberkelchen grösser und deutlich prominent werden, nehmen letztere Gebilde überhand und verdecken die grosszelligen Wucherungen mehr oder minder vollständig, wie dies ja auch bei dem nicht mehr ganz jungen Experimentaltuberkel der Niere, wenigstens in dessen peripheren Schichten, der Fall ist. Nach alledem existiren keinerlei essentielle Differenzen in der histologischen Structur und Zusammensetzung zwischen dem menschlichen und dem experimentellen Nierentuberkel, und wir dürfen somit das für letzteren durch unsere Untersuchungen festgestellte Princip der histologischen Entwicklung als auch für ersteren gültig betrachten.

F. Die Histogenese des Lebertuberkels.

Regelmässig gelangen bei unseren Infectionsversuchen, von der Blutbahn aus, auch in die Leber Tuberkelbacillen, wenn auch, wie die Beobachtung ergibt, meist in erheblich geringerer Anzahl, als in die vorerwähnten Organe des Kaninchenkörpers. Dieser letztere Umstand bringt es mit sich, dass die Lebertuberkulose an Zahl und besonders Grösse und histologischer Entwicklungsstufe ihrer Knötchen fast stets hinter der Tuberkulose der Lungen, Nieren (und Milz) zurücksteht; zur Bildung grösserer, den Umfang eines Stecknadelkopfes merklich überschreitender Knoten kommt es trotz mehrmonatlicher Dauer der Krankheit, bei der hier angewandten Infectionsweise, in der Leber in der Regel nicht; die weitaus grösste Mehrzahl der metastatischen Lebertuberkel erreichen sogar nur submiliare Dimensionen. Soviel ich gesehen, sind die vorderen, dem scharfen Rande nächstgelegenen, Partien als Erkrankungsterritorien gegenüber den anderen etwas bevorzugt, doch findet man auch nicht selten das ganze Organ gleichmässig von feinen Knötchen durchsetzt. Was die Lagerung der Bacillen anlangt, so sind dieselben, noch bevor es zur makroskopisch sichtbaren Knötchenbildung gekommen ist, auch an solchen Stellen des Lebergewebes, wo noch keinerlei Veränderung des normalen histologischen Verhaltens zu constatiren ist, in vereinzelten Exemplaren theils innerhalb der Leberzellen, theils in der Wandung der intraacinösen Capillargefässe und der der Vena intralobularis, theils im interacinösen Bindegewebe, sowohl in der Grundsubstanz, als auch in den fixen Bindegewebszellen desselben, sowie schliesslich in den verschiedenen Schichten der Wand der kleinen und mittelgrossen Pfortader- und Gallengangs-

zweige nachzuweisen. Dort, wo die Tuberkelbacillen nicht bloss vereinzelt, sondern etwas zahlreicher beisammen liegen, tritt wiederum die Karyokinese der fixen Gewebszellen als das erste pathologisch-histologische¹⁾ Phänomen vor Augen, und zwar je nach der Oertlichkeit an sämtlichen der in die Bacillenherde einbezogenen fixen Gewebszellenarten auf; wenn, wie es am häufigsten der Fall ist, die Bacillusnester innerhalb der Acini, also intraacinös Platz gegriffen haben, dann sind es sowohl die Kerne der Leberzellen, als auch die Capillarkerne²⁾ (resp. auch die Bindegewebs- und Endothelkerne der Venae intralobulares) — bald mehr die erst- (die Leberzellenkerne), bald mehr die letztgenannten (die Capillar- resp. Venenkerne) —, wenn dagegen die Bacilluscolonien im interacinösen Gewebe sitzen, dann sind es die fixen Zellen dieses Gewebes oder die Bindegewebelemente der Pfortadergefäße (inclusive des Endothels derselben) oder die bindegewebigen und epithelialen Zellbestandtheile der Gallenkanäle, welche typische Mitosen erkennen lassen. Das demnächst zu constatirende Stadium in der weiteren Entwicklung der Veränderung ist das Auftreten neugebildeter epithelioider Zellen: wir sehen jetzt (vergl. Fig. 13) innerhalb der Acini Haufen fremdartiger zelliger Elemente von epithelähnlichem Aussehen, welche die Stelle der früheren Leberzellen und der zwischen ihnen liegenden Capillaren einnehmen, und deren Elemente am Rande theils mit den anstossenden Leberzellenreihen zusammenhängen, theils in die Lichtung der angrenzenden Acinuscapillaren hineinmünden, Elemente, welche hiernach mit Rücksicht auf das in dem früheren Bildungsstadium beobachtete Vorkommen von Mitosen an den Leberzellen einerseits, an den Capillaren andererseits, theils als Brut der wuchernden Leberzellen, theils als Abkömmlinge der proliferirenden Capillarwandzellen³⁾ zu betrachten sind. Anfänglich unterscheiden sich beiderlei Zellspecies insofern etwas von einander, als erstere, die Descendenten der Leberzellen, durch ihre kubische Gestalt und ihr trübes grobkörniges Protoplasma an die Mutterzellen erinnern (obwohl sie von ihnen durch den Mangel jeglicher Fettkügelchen und jeglichen

¹⁾ In normalen Lebern ausgewachsener Kaninchen habe ich selbst bei Anwendung der neuesten Flemming'schen Methode weder an den Leberzellen noch sonst an irgend einem zelligen Structurbestandtheile des Lebergewebes Kernfiguren finden können. Hiermit stimmen, wie ich sehe, die Erfahrungen Bizzozero's (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1885. No. 4) überein.

²⁾ Unter dieser Bezeichnung sind sowohl die Kerne der Endothelien der Capillarwand, als auch die der (übrigens noch fraglichen) perivasculären Endothelscheide, resp. des zarten, wenig entwickelten intraacinösen Bindegewebes einbezogen.

³⁾ Die in karyokinetischer Theilung begriffenen Capillarendothelien (sowie die Endothelien der Venae intralobulares und der grösseren Blutgefäße des intraacinösen Gewebes) lösen sich zuweilen von der Gefässwand ab und kommen dadurch frei in das Lumen zu liegen, ein Verhältniss, welches wir übrigens auch an den anderen Organen gelegentlich beobachtet haben und von dem später noch die Rede sein wird.

Gallenfarbstoffs durchgreifend differenzirt¹⁾ sind), während letztere, die Tochterelemente der Capillarwandzellen, mehr längliche, gestreckte Formen und einen etwas helleren, feinkörnigeren Protoplasmaleib besitzen; in den späteren Generationen verlieren sich jedoch diese Unterschiede mehr und mehr und es ist dann den im Innern der Acini neugebildeten Epithelioidzellen ihre verschiedene Abstammung nicht mehr anzusehen. Die Wucherung der Leberzellen einerseits, der Capillarwandzellen andererseits erfolgt nun innerhalb der von den Bacillen in Angriff genommenen Acinusbezirke durchaus nicht gleichmässig, sondern es überwiegt bald der eine, bald der andere Factor der Gewebsneubildung mehr oder minder beträchtlich über den anderen; präponderirt die Capillarwandwucherung, so werden die nicht mitproliferirenden angrenzenden oder eingeschlossenen Leberzellen zur Seite gedrängt oder erdrückt, im anderen Falle werden die betreffenden Capillarstrecken verschlossen. Nicht selten kommt es sogar vor, dass die Epithelioidzellenneubildung innerhalb der Acini ausschliesslich von einem oder dem anderen der genannten Gewebstheile ausgeht, indem an ganz umschriebenen Stellen einzelne Capillarendothelien resp. Leberzellen in Wucherung gerathen und aus sich heraus durch fortschreitende Proliferation kleine Epithelioidzellennester bilden; besonders sicher und klar lässt sich dieser Vorgang an den Capillaren verfolgen: in einer oder mehreren nahe benachbarten Capillaren zeigen sich in frühester Zeit an einzelnen oder mehreren Endothelkernen typische Mitosen, ohne dass an den in der Nähe befindlichen Leberzellen solche zu bemerken wären; später findet man im Innern des Lumens einer oder mehrerer beisammen liegender Capillaren neugebildete Epithelioidzellen, welche theils der Wandung der Gefässchen fest anhaften, theils, von ihr losgelöst, frei in der Lichtung, umgeben von rothen und weissen Blutkörperchen (welche letztere niemals karyokinetische Figuren aufweisen), situirt sind; auch an diesen intravasculären Elementen neuer Bildung sind Mitosen zu constatiren und es entstehen auf diese Weise innerhalb der Capillaren mehr oder minder umfängliche Epithelioidzellenhaufen, welche die anstossenden Leberzellenreihen einfach zur Seite schieben. Aber, wie gesagt, auch solche Epithelioidzellenherde giebt es, die anfänglich ausschliesslich aus den Abkömmlingen proliferirender Leberzellen bestehen; bei weiterem Wachsthum der Knötchen geht allerdings wohl stets die einheitliche Abstammung der Zellwucherung verloren, indem im ersten Falle die angrenzenden Leberzellen, im anderen die benachbarten Capillarendothelien an der Production der epithelioidzelligen Con-

¹⁾ Am deutlichsten markirt sich diese Differenz zwischen den präexistirenden Leberzellen und deren Brut an den mit Flemming's neuester Mischung behandelten Präparaten, weil diese in Folge ihres Osmiumsäuregehaltes das freie Fett der Leberzellen schwarz färbt.

stituenten der intraacinösen Lebertuberkel sich betheiligen. — Mit grosser Regelmässigkeit treten in letzteren, auch nach Impftuberkelimpfung, vielkernige Epithelioid- und echte Langhans'sche Riesenzellen auf, besonders unter den intracapillär sich entwickelnden Zellformen, während, wie wir gesehen haben, diese Bildungen in den Tuberkeln der Iris und Cornea nach Impftuberkelimpfung gar nicht, in den Tuberkeln der Lunge und Niere danach bloss ausnahmsweise sich zeigten, und nur nach Perlsuchtimpfung häufig oder regelmässig darin zum Vorschein kamen; es bestätigt diese Differenz die Richtigkeit unserer auf Seite 43—47 entwickelten und begründeten Anschauung, dass die Riesenzellbildung um so sicherer und reichlicher in den Tuberkelherden, auch nach Impftuberkelimpfung, zu Stande kommt, je geringer die Zahl der sie in's Leben rufenden Tuberkelbacillen ist, denn die Impftuberkel der Leber sind, wie wir oben eingangs dieses Capitels erwähnt, ungleich bacillenärmer als die Impftuberkel aller der vorhin genannten Organe.

Was nun die Bildungsweise der Tuberkel im interstitiellen Gewebe der Leber anlangt, so vollzieht sich dieselbe nach denselben Gesetzen, wie die Tuberkelbildung im Bindegewebe der Iris, der Cornea, dem interlobulären Bindegewebe der Lunge etc.; auch in den interstitiellen Lebertuberkeln treten, entsprechend ihrer relativen Bacillenarmuth, und zwar schon in einer verhältnissmässig frühen Entwicklungsperiode derselben, zahlreiche Riesenzellen auch nach Impftuberkelimpfung auf. Die Veränderungen an den grösseren Blutgefässen des interacinösen Bindegewebes sind im Wesentlichen dieselben, wie die, welche wir an den Aesten der Lungenarterien und Lungenvenen bei unseren Versuchsthiereu vorfanden¹⁾; nicht selten werden kleinere Pfortaderverzweigungen durch tuberkulöse Endophlebitis mehr oder minder vollständig obturirt. Auch in der Adventitia mittelgrosser und kleinerer Gallengänge entwickeln sich Epithelioidzellenherde, wobei zugleich das Epithel in Wucherung geräth und in's Lumen vorspringende Haufen ein- und mehrkerniger Epithelioidzellen producirt, während die kleinsten Gallengänge vielfach von den tuberkulösen Wucherungen des interlobulären Gewebes umschlossen werden und hierbei theils regressive (Verquellung ihres Epithels zu riesenzellähnlichen Massen — „Pseudoriesenzellen“ —), theils progressive Veränderungen eingehen, letztere sowohl in der Form epithelioider Wucherung, ganz analog den Wucherungen des Harncanälchenepithels in den Nierentuberkeln²⁾, als auch in Form einer Neuproduction von epithelialen Röhren, welche ganz das Aussehen der präexistirenden terminalen interlobulären Gallencanäle besitzen. Auch das Epithelium dieser neugebildeten Gallenröhrchen kann dieselben Veränderungen eingehen, wie das

¹⁾ Vergl. Capitel D.

²⁾ Vergl. S 90 und 92, Anm. 2.

der präexistirenden. — Die Elemente sämmtlicher der eben geschilderten neugebildeten Epithelioidzellentuberkel sind grösstentheils mit einem oder zwei, selten mehreren, Bacillen versehen und, je nach dem Stadium der Entwicklung, zeigen mehr oder minder zahlreiche Exemplare derselben auch typische Mitosen (vergl. Fig. 13). In die Epithelioidzellentuberkel wandern allmählig auch einige Leukocyten ein, sehr erheblich wird deren Ansammlung darin jedoch nicht — eine Erscheinung, die einen neuen Beleg für die vielfach aus unseren bisher mitgetheilten Beobachtungen erhellende Thatsache giebt, dass der Lymphzellengehalt der Tuberkel um so geringer ausfällt, je geringer die Zahl der in ihm hausenden Bacillen ist, denn die Lebertuberkel gehören, wie wir besprochen haben, mit zu den relativ bacillenärmsten Producten der Impftuberkulose. Verhältnissmässig langsam und spät entwickelt sich demzufolge auch in den Knötchen die Verkäsung, die meist auf das Centrum derselben beschränkt bleibt, in histologischer Hinsicht ganz dem bekannten Typus dieses nekrobiotischen Processes folgend.

Unter den früheren Experimentatoren über Impftuberkulose haben, soviel ich sehen kann, nur Hering¹⁾ und Watson Cheyne²⁾ eingehendere Angaben über die Histologie des experimentellen Lebertuberkels gemacht. Beide Autoren betonen in Uebereinstimmung mit den voranstehenden Schilderungen die Betheiligung der Leberzellen an der Bildung der epithelioiden Elemente der arteficiellen Lebertuberkel und stützen sich hierbei auf die Beobachtung der „directen Continuität“ (Watson Cheyne) beider Elemente, resp. des Vorkommens von „deutlichen Uebergängen zwischen normalen Leberzellen und den den Leberzellen frappant ähnlichen kleineren blosscontourirten Zellen der Neubildung“ (Hering), sowie auf den Befund von 2 bis 3 Kernen in den an die Knötchen angrenzenden Leberzellen (Hering), resp. von ein- oder zweikernigen bacillenhaltigen Leberzellen in den entstehenden oder am Rande vorgerückter Tuberkelformen (Watson Cheyne), Thatsachen, welche auch von uns constatirt und zum Theil zur Begründung der Annahme einer partiellen Abstammung der epithelioiden Zellen der Lebertuberkel von den Leberzellen verwerthet wurden. Das entscheidende³⁾ Zeugniß

¹⁾ l. c. S. 84.

²⁾ l. c. S. 14.

³⁾ Das Vorkommen zwei- bis dreikerniger Leberzellen ist allein noch kein sicherer Beweis einer pathologischen Proliferation der genannten Elemente, weil auch in der normalen Leber, namentlich nicht ganz ausgewachsener Thiere, 2 und 3 Kerne gelegentlich in den Leberzellen anzutreffen sind; nur die grössere Häufigkeit dieser Erscheinung in den tuberkulös entarteten Bezirken gegenüber den normalen derselben Lebern, könnte sie zu einer pathologischen stempeln. Meine Beobachtungen haben mir dieses Verhältniss nicht als evident erkennen lassen und es ist daher von mir, entgegen Hering, auf die Erscheinung selbst kein Gewicht gelegt worden.

für diese Abstammung, der Nachweis von Mitosenbildung an den innerhalb der sich bildenden Tuberkel gelegenen Leberzellen, ist erst durch unsere obigen Untersuchungen geliefert worden. Dass in hervorragenderem Maasse noch, als die Leberzellen, die Endothelien der Lebercapillaren epithelioide Tuberkelzellen innerhalb der Acini produciren, haben beide Autoren übersehen, dagegen ist von Hering die Zellenvermehrung in der Wand der Venae intralobulares und im Lumen der in die interlobulären Tuberkelherde eingeschlossenen Gallengänge gesehen und letztere bereits richtig als Resultat einer Proliferation der betreffenden Gallengangsepithelien gedeutet worden.

Wenn wir nun noch die Frage aufwerfen, ob auch der menschliche Lebertuberkel sich auf dieselbe Weise entwickle, wie, unseren Beobachtungen zufolge, der experimentelle, so dürfen wir hierauf unbedenklich mit ja antworten. Die jetzt herrschende Anschauung über die Bildungsweise des menschlichen Tuberkelknötchens der Leber steht freilich in grellem Widerspruch mit der Auffassung, zu welcher unsere Untersuchungen in Betreff der Histogenese des Impftuberkels dieses Organs geführt haben. Indessen hält die erstgenannte Anschauung, welche die Miliartuberkel der Leber gleich denen aller anderen Organe im Wesentlichen aus ausgewanderten farblosen Blutkörpern hervorgehen lässt, einer objectiven Prüfung der einschlägigen Verhältnisse nicht Stich. Bereits E. Wagner hat in seiner im Jahre 1861 erschienenen (auffallender Weise trotz ihrer Wichtigkeit¹⁾ wenig berücksichtigten) Arbeit über die Tuberkulose der Leber²⁾ auf Grund überzeugender Präparate³⁾ die Ansicht

¹⁾ Abgesehen von der ausserordentlich gründlichen, in Anbetracht der damaligen unvollkommenen technischen Hilfsmittel mit bewundernswerthem Erfolge ausgeführten Untersuchung der histologischen Structur und Entwicklungsgeschichte des menschlichen Lebertuberkels enthält E. Wagner's obige Arbeit auch den vorher, soviel ich sehen kann, nicht erbrachten Nachweis, dass „die Tuberkulose der Leber eine der häufigsten secundären Tuberkulosen nicht nur des kindlichen, sondern in gleicher Weise auch des erwachsenen Alters“ ist.

²⁾ Archiv der Heilkunde. II. Jahrg. S. 33ff.

³⁾ Es dürfte von Interesse sein, hieselbst einige Stellen aus den histologischen Schilderungen Wagner's zu reproduciren, um die sachliche Uebereinstimmung dieser Angaben mit unseren bezüglichlichen Befunden dazuthun. Auf S. 36 l. c. heisst es: „Die Peripherie des Miliartuberkels ist fast stets scharf umschrieben, dabei bald regelmässig rund oder oval, bald ganz unregelmässig zackig. Meist sieht man die Kerne des Tuberkels und die Leberzellen dicht und ohne Zwischensubstanz nebeneinander liegen. Die Leberzellen hören plötzlich auf und statt ihrer finden sich die Kerne, welche bisweilen hier schon die ganze Fläche einnehmen, nicht selten aber der Richtung der Leberzellenschläuche so genau folgen, dass hier noch die Capillarlücken, wenn auch meist verkleinert, sichtbar sind. Am besten zeigen sich diese Verhältnisse da, wo kürzere oder längere, schmälere oder breitere, ganz aus Kernen bestehende Zacken vom Tuberkel ausgehen: diese Zacken zeigen nach kurzer Abpinse- lung bisweilen eine vollkommen regelmässige netzförmige Anordnung der Kerne.“

vertreten, dass die Leberzellen sich an der Production der zelligen Elemente des Lebertuberkels betheiligen. Wagner war sogar der Meinung, dass es ausschliesslich die Leberzellen seien, welche die zelligen Componenten des Lebertuberkels erzeugten und dass sämmtliche dieser Componenten, insbesondere gerade auch die lymphoiden¹⁾ Tuberkelzellen aus der Proliferation der Leberzellen hervorgingen; diese Meinung lässt sich natürlich gegenwärtig nicht mehr aufrecht erhalten und ist auch von Wagner selbst längst aufgegeben worden, indem er später sowohl den Lymphoidtuberkel, als auch sein „tuberkelähnliches Lymphadenom“, ersteren in Adoptirung der Lehre Virchow's, letzteres nach Massgabe seiner eigenen Befunde ausschliesslich aus den bindegewebigen Bestandtheilen der Organe und nicht, selbst nicht theilweise, aus den specifischen Parenchymzellen sich entwickeln liess, womit er allerdings seine einstige Auffassung über die Histogenese des Lebertuberkels stillschweigend gänzlich zurückzog. Diese Auffassung ist jedoch nunmehr insoweit zu rehabilitiren, als ein mehr oder minder grosser Theil der Epithelioid- (und Riesen-) Zellen des menschlichen Lebertuberkels factisch von proliferirenden Leberzellen seinen Ursprung nimmt. Wir dürfen dies, obwohl es noch nicht gelungen ist, in den Leberzellen tuberkulös entartender Bezirke der Menschenleber Mitosen aufzufinden, mit berechtigter Sicherheit aus der sonstigen, durch E. Wagner's obige Schilderungen bereits klar ausgedrückten Uebereinstimmung zwischen den bezüglichlichen histologischen Befunden bei experimenteller und menschlicher Lebertuber-

Ferner auf S. 37 l. c.: Ausser den mit blossen Auge sichtbaren Miliartuberkeln kommen, namentlich in deren Peripherie, nicht selten noch gleiche, aber mikroskopische Kernhaufen vor. Dieselben sind bald den gewöhnlichen Miliartuberkeln vollkommen gleich, aber viel kleiner. Bald aber sieht man das Leberzellennetz an einer grösseren oder kleineren Stelle durch Kerne unterbrochen, bisweilen in der Weise, dass sich in einer Reihe statt 4—6 Leberzellen dicht bei einander und in ganz gleicher netzförmiger Anordnung nur Kerne, meist rund, einzelne in Theilung begriffen, finden.“ . . . „Seltener, in einzelnen Lebern aber in grosser Zahl finden sich derartige Kernhaufen an übrigens ganz normalen Stellen der Leber, und verhältnissmässig weit entfernt von makroskopischen Miliartuberkeln.“ Auf S. 39 l. c.: „Das Wachsthum des Tuberkels geht in derselben Weise wie dessen erste Bildung vor sich. Es geschieht meist so gleichmässig, dass die angrenzende Lebersubstanz gar keine oder nur eine geringe Compression erfährt, und dass von den Leberzellen ausser einzelnen Gallenpigmenthäufchen und bisweilen Fetttropfen keine Spur übrig bleibt.“

¹⁾ Eine Unterscheidung zwischen epithelioiden und lymphoiden Tuberkelzellen hat Wagner damals noch nicht gemacht, obwohl in seiner objectiven Schilderung der einzelnen zelligen Elemente des Lebertuberkels Andeutungen dafür vorhanden sind, dass er die Epithelioidzellen gesehen hat; dagegen finden wir in dieser Arbeit schon eine treffendere (freilich die Randstellung der Kerne auch nicht erwähnende) Beschreibung der typischen, von Wagner als regulärer Bestandtheil der Tuberkel betrachteten Tuberkelriesenzellen, als in den früheren einschlägigen Darstellungen von Virchow und Rokitsansky.

kulose erschliessen: auch bei letzterer kann man ganz dieselben Bilder innigen geweblichen Zusammenhanges und allmäliger formaler Uebergänge zwischen präexistirenden Leberzellen und epithelioiden Tuberkelzellen beobachten, wie bei ersterer. Ein nicht minder grosser, ja noch grösserer Theil dieser epithelioiden Tuberkelzellen entspringt aber im menschlichen Lebertuberkel, ebenso wie im experimentellen, aus einer Wucherung der Endothelien der Lebercapillaren; zur Begründung dieser Ansicht darf zunächst auf die bekannten Beobachtungen Schüppel's¹⁾ verwiesen werden, aus denen hervorgeht, dass in den Lebercapillaren tuberkulöser Menschenlebern ganz dieselben ein- bis mehrkernigen grossen, protoplasma-reichen Zellen auftreten, wie in der tuberkulösen Kaninchenleber, und dass ebenso wie in dieser, auch in der menschlichen durch fortschreitendes Wachsthum und sich steigernde Ansammlung solcher Zellen unter allmähigem Schwund der angrenzenden und eingeschlossenen Leberzellen das typische Tuberkelknötchen sich hervorbilden kann. Schüppel war nun freilich der Ansicht, dass die genannten Zellformen sich nicht aus den Capillarendothelien, sondern aus den farblosen Elementen des Capillarinhaltes entwickelten; aber die hierfür vorgebrachten Gründe sind keine zwingenden; Schüppel stützt sich dabei auf das vermeintliche Vorhandensein von Uebergangsformen zwischen farblosen Blutkörpern und jenen Zellen, sowie auf das Factum, dass letztere theilweise frei im Lumen der Capillaren und zuweilen auch der Vena intralobularis und grösserer Gefässe der Leber gelegen waren. Was den ersten Punkt anlangt, so zeigen selbst Schüppel's Abbildungen nicht unbeträchtliche Form- und Grössendifferenzen zwischen beiderlei Elementen, und thatsächlich sind dieselben noch erheblicher, als es Schüppel angiebt, wozu noch die von Schüppel nicht erwähnte Differenz in der Tinctionsfähigkeit der Kerne der beiden in Vergleich stehenden Zellsorten hinzukommt; was aber den zweiten Punkt betrifft, so spricht derselbe keineswegs gegen eine Abstammung der besprochenen Zellen aus den Capillarendothelien, da letztere, wie wir gesehen haben²⁾, während der Theilung sich nicht selten von dem Basalsaum der Capillar- resp. Venenwand ablösen und in den Blutstrom gerathen. Da nun von uns an dem experimentellen Object einerseits die Thatsache des Vorkommens typischer Mitosen an den wandständigen Elementen der Capillaren und venösen Lebergefässe, andererseits die der Nichtnachweisbarkeit solcher Mitosen an den Leukocyten des Gefässinhalts constatirt wurde, so sind wir, so lange in der tuberkulösen Leber des Menschen nicht letzterer Nachweis in unbestreitbarer Weise gelingt, berechtigt, die intravascular entstehenden Epithelioidzellen des menschlichen Leber-

¹⁾ Archiv der Heilkunde. 1868. S. 524 ff.

²⁾ Vergl. oben S. 96, Anm. 3.

tuberkels ebenfalls von proliferirenden Capillarendothelien abzuleiten. Schüppel's soeben discutierte Beobachtungen sind später von E. Wagner¹⁾ dem Thatbestand nach bestätigt worden und es kann hier nach, sowie nach eignen Controluntersuchungen, keinem Zweifel unterliegen, dass die Wucherung des Endothels der Lebercapillaren einen hervorragenden Antheil an der Bildung des Epithelioidzellentuberkels der menschlichen Leber nimmt, wenn auch keineswegs sämtliche epithelioide Elemente des menschlichen Lebertuberkels, wie Schüppel wollte, aus den Lebercapillaren entstehen, ein anderer Theil derselben vielmehr, wie gesagt, als Product proliferirender Leberzellen anzusehen ist. — Wenn der Epithelioidzellentuberkel der Menschenleber eine gewisse Grösse erreicht hat, dann sammeln sich auch in ihm, und zwar zuerst am Rande, lymphatische Elemente an; beginnende Tuberkelentwicklungen in Form lymphoider Zellanhäufungen habe ich jedoch in der Leber des Menschen (ebenso wie in fast allen übrigen menschlichen Organen) niemals gesehen, so dass also auch in dieser Hinsicht die volle Uebereinstimmung mit unseren experimentellen Erhebungen zu registriren ist. — Aber auch noch in einer anderen Beziehung die Congruenz zwischen den Erscheinungen des tuberkulösen Processes in der Leber des Menschen und der des Versuchsthieres hervorzuheben, soll schliesslich nicht vergessen werden. Wie Jul. Arnold gefunden, sind in den interacinösen Tuberkeln der menschlichen Leber vielfach neugebildete Gallengänge anzutreffen; aus unserer obigen Schilderung ist zu ersehen, dass dies auch bei der artifiellen Lebertuberkulose der Fall ist²⁾.

(Hervorheben müssen wir jedoch bei dieser Gelegenheit, dass, wenn Arnold von diesen neugebildeten Gallengängen, und zwar von regressiven Metamorphosen derselben, die Riesenzellen der interlobulären Lebertuberkel ableitet, wir dieser Ansicht, obwohl die bezüglichlichen Abbildungen Arnold's einigermassen für die Richtigkeit derselben zu sprechen scheinen, nicht beipflichten können; zunächst widerspricht nämlich der Arnold'schen Deutung der Umstand, dass in den von ihm als retrograd metamorphosirte Gallengangsabschnitte angesehenen riesenzellartigen Massen meist weit mehr Kerne vorhanden sind, als auf entsprechend grossen Durchschnitten von Gallencanälen vorhanden sein dürften, hier nach also unbedingt eine primäre Wucherung des Gallengangepithels vor dessen Verschmelzung zu den vielkernigen Bildungen angenommen werden müsste; andererseits sind aber, selbst eine Wucherung des Gallen-

¹⁾ Archiv der Heilkunde. XII. S. 11/12.

²⁾ Auch Hering (l. c.) erwähnt den Einschluss von Gallengängen in die interacinösen Lebertuberkel, ohne jedoch eine theilweise Neubildung derselben anzunehmen.

gangsepithels als vorbereitenden Akt der Verwandlung angenommen, die morphologischen Unterschiede zwischen den wirklichen vielzackigen Riesenzellen und den wirklichen Gallengangsdurchschnitten auch auf Arnold's bezüglichen Abbildungen immer noch so bedeutend, und die als Zwischenstufen zwischen beiden interpretirten Bildungen zur Ueberbrückung dieser Kluft so wenig ausreichend, dass Arnold's Auffassung auch in dieser wesentlich modificirten Form nicht als genügend erwiesen gelten kann. Es ist demnach durch Arnold's besprochene Beobachtungen nicht widerlegt, dass die Riesenzellen der interlobulären Tuberkel der Menschenleber demjenigen Entstehungsprincip ihren Ursprung verdanken, welchen wir auf Grund unserer experimentellen Untersuchungen als den einzig festgestellten betrachten können, nämlich den durch Kernvermehrung einer einzigen fixen Gewebszelle, sei es nun, dass diese Zelle bindegewebigen oder epithelialen Charakter hat. Wie wir oben gesehen haben, entstehen beim Versuchsthier echte Riesenzellen u. A. auch aus den wuchernden Epithelien der kleinen Gallengänge; es ist nun ganz wohl denkbar, dass beim Menschen, gemäss der meist viel schleichenderen Entwicklung des tuberkulösen Processes, gelegentlich nur vereinzelte Epithelien bestimmter Gallencanälchen durch fortschreitende Kernproliferation ohne nachfolgende Zelltheilung zu Riesenzellen auswachsen, welche die benachbarten passiv sich verhaltenden Epithelien zum Schwund bringen und sonach an den betreffenden Stellen den gesamten Binnenraum des Canälchens einnehmen, die Wandung desselben mehr und mehr ausdehnen und schliesslich durchbrechen. Auf diese Weise würden die Riesenzellen allerdings aus den Gallengängen entsprungen sein, aber nicht, wie Arnold wollte, durch passive Verschmelzung des gesamten epithelialen Inhaltes, sondern durch Wucherung eines einzigen epithelialen Elementes derselben. Die Bilder Arnold's lassen sich jedoch wohl auch so deuten, dass die neben Gallencanälchen gelegenen wirklichen Riesenzellen gar nicht aus Bildungen ersterer Art, sondern aus zwischen diesen befindlichen fixen Bindegewebszellen resp. Blut- oder Lymphgefässcapillarendothelien hervorgehen. Mit alledem soll natürlich nicht bestritten werden, dass Durchschnitte durch Gallengänge, deren Epithelien durch regressive Processe ihre deutliche Abgrenzung gegen einander verloren haben und deren Lichtungen durch die aufgequollenen Zellen oder durch einen abnormen, in den Härtungsmitteln feinkörnig gerinnenden und mit den degenerirten Zellen zu einer gemeinschaftlichen Masse zusammensinternden Inhalt erfüllt sind, eine gewisse Aehnlichkeit mit echten Riesenzellen darbieten können; im Gegentheil, wir haben oben hierhergehöriger Erscheinungen, die sich an den, in die interlobulären Lebertuberkeln eingeschlossenen Gallengängen vollziehen, erwähnt; bei aufmerksamerer Untersuchung dürfte es jedoch wohl stets gelingen, diese „Pseudoriesen-

zellen“ von den wirklichen zu unterscheiden, wie denn auch Arnold bei der Nierentuberkulose des Menschen ¹⁾ beide Erscheinungen, — die riesenzellähnlichen Durchschnitte durch degenerirende Harncanälchen einerseits und die eigentlichen im Lumen von Harncanälchen gelegenen Riesenzellen andererseits — scharf auseinander gehalten hat.)

G. Die Histogenese des Milztuberkels.

Mit absoluter Constanz erkrankt bei unseren Versuchsthieren auch die Milz; der Grad der Erkrankung unterliegt freilich sehr erheblichen Schwankungen; bald sind selbst nach monatelanger Dauer der Krankheit nur wenig zahlreiche und kleine Knötchen in das Milzparenchym eingesprengt, bald ist das Organ in toto schön in früherer Zeit zu einer, die normale Grösse um das 5—6fache überbietenden, unregelmässig knotig configurierten derben Käsemasse entartet. Die Tuberkel haben ihren Sitz theils in den Follikeln, theils in der Pulpa; auch in der Kapsel und den Trabekeln kommen sie vor, in letzteren jedoch bei disseminirt bleibender Tuberkeleruption nur selten. In histogenetischer Hinsicht gleicht die Milztuberkulose der von uns detaillirt geschilderten Lymphdrüsentuberkulose so vollständig, dass von einer besonderen ausführlicheren Beschreibung der ersteren Abstand genommen werden darf. Nur ganz kurz möge daher hier angeführt werden, dass in der Milz ganz dieselben Schwierigkeiten der sicheren Erkennung der die Tuberkelbildung einleitenden und beherrschenden Proliferationsvorgänge vorliegen, wie in den Lymphdrüsen, weil in der Milz, genau so wie in diesen, schon physiologisch ein durch reichlichste Karyomitosis histologisch gekennzeichnete Zellvermehrungsprocess sowohl in der Pulpa, als besonders in den Follikeln stattfindet ²⁾. Aus denselben Gründen, wie ich sie bei Erörterung der einschlägigen Verhältnisse in den Lymphdrüsen hierfür angegeben, bin ich der Ansicht, dass auch in der Milz dieser physiologische Zellvermehrungsact seinen Ausgang nicht von den eigentlichen freien „Lymphkörperchen“, sondern von den fixen Zellen des Reticulums nimmt, sodass hiernach die blosse Beobachtung von Mitosen an den stabilen Organzellen der von Bacillen invadirten Gewebsbezirke, welche wir an den anderen Organen, in denen Mitosenbildung bei normalem Verhalten der Gewebe an den fixen Gewebeelementen nicht vorkommt, als unzweifelhaftes Kriterium pathologischer Zellproliferation betrachten durften, in der Milz ebensowenig wie in den Lymphdrüsen in letzterem Sinne ohne Weiteres verworfen werden konnte. Trotzdem gewährte bei ein-

¹⁾ I. c. Virchow's Archiv. Bd. 83.

²⁾ Vergl. hierüber die Beobachtungen von Dr. Otto Möbius: Zellvermehrung in der Milz beim Erwachsenen. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 24. H. 3. S. 342ff., welche ich, dem objectiven Thatbestande nach, durchaus bestätigen kann.

gehendem und vielfach wiederholtem vergleichendem Studium normaler und in beginnender tuberkulöser Entartung begriffener Milzen ausgewachsener Kaninchen sowohl das gehäufte Auftreten, als auch die erheblichere Grösse der mitotischen Figuren an den fixen Stromazellen in den der Bacillenansiedlung verfallenen Gewebsterritorien gegenüber den entsprechenden Bezirken in normalen Milzen sichere Anhaltspunkte für die Annahme des theilweise pathologischen Charakters der genannten Mitosenbildung und demnach für die Anschauung, dass auch in der Milz, sowohl in den Follikeln als in der Pulpa, der tuberkulöse Process eingeleitet wird durch eine pathologische Hyperplasie der fixen Gewebszellen. Als das unmittelbare Product dieser Hyperplasie sehen wir auch hier den Epithelioidzellentuberkel auftreten, dessen Elemente sich auch durch die Form, Grösse und Tinctionsverhalten der Kerne, durch die vielfach verästelte Gestalt des Zelleibes, sowie durch die innigen Contiguitätsbeziehungen zu dem Tuberkelreticulum, welches am Rande der Knötchen continuirlich in das normale Reticulum der Follikel resp. der Pulpa übergeht, als Abkömmlinge der fixen Stromazellen des Milzparenchyms bekunden.

Nichts erscheint geeigneter, den fundamentalen histologischen Unterschied zwischen einem Lymphfollikel und dem originären Tuberkelknötchen zu demonstrieren, als die vergleichende Betrachtung der Malpighischen Milzfollikel — die bekanntlich von Virchow als das physiologische Paradigma des typischen Tuberkelgranulums hingestellt wurden — und junger Tuberkelherde der Milzpulpa: dort ein anscheinend aus lauter dichtgedrängten Lymphkörperchen bestehender, hier ein aus lauter grossen, epithelähnlichen Elementen zusammengesetzter Zellhaufen! Fast ebenso eclatant markirt sich die Structurdifferenz zwischen beiden in Vergleich stehenden Bildungen, wenn die Tuberkelknötchen ihren Sitz in den Follikeln selbst aufschlagen (vergl. Fig. 14). Mit grösster Schärfe heben sich, besonders an Picrocarminpräparaten, wie unsere Fig. 14 ein solches darstellt, die jungen, intrafolliculären Epithelioidzellenherde von dem lymphoiden Gewebe des Milzfollikels ab; erst in den späteren Stadien, wenn leukocytaire Elemente in diese Herde eindringen, schwächt sich der erwähnte Gegensatz mehr oder minder erheblich ab. — So lange die Epithelioidzellentuberkel der Milz noch wachsen, finden sich in ihnen, sowohl in den mehr centralen, als auch besonders in den peripheren Partien karyokinetische Figuren (wie dies auch unsere Abbildung erkennen lässt), Figuren, welche meist, dem etwas grösseren Umfange, welchen die Kerne der neugebildeten Epithelioidzellen im Verhältniss zu den Kernen der präexistirenden Gewebszellen besitzen, entsprechend, etwas grösser sind als die physiologischen Mitosen, und demnach bei der relativ schwachen Vergrösserung, bei der unser Präparat gezeichnet

wurde, deutlicher als letztere (deren Andeutung in der Zeichnung deshalb unterblieb) hervortreten. Nach Perlsuchtimpfung constant, aber auch nach Impftuberkelimpfung nicht selten¹⁾ treten in den Producten der Milztuberkulose auch Langhans'sche Riesenzellen auf; in Betreff der Phänomene der secundären Leukocyteninfiltration und der regressiven Metamorphosen verhalten sich die Milztuberkel so vollständig analog den Lymphdrüsentuberkeln, dass in Bezug hierauf einfach auf das bei der Schilderung dieser Gesagte verwiesen werden darf; nur zu einer Erweichung der käsigen Massen kommt es bei der experimentellen Milztuberkulose, selbst in den weitgediehensten Fällen, nicht.

Genauere Beschreibungen über das histologische Verhalten der experimentellen Milztuberkel liegen, meines Wissens, in der Literatur nicht vor; Hering²⁾ urgirt im Allgemeinen die grossen Schwierigkeiten der bezüglichen Untersuchung und giebt als Resultat derselben an, dass die Milztuberkel im Wesentlichen aus kleinen, den farblosen Blutkörperchen ähnlichen Zellen zusammengesetzt seien; Orth³⁾ betont dagegen die epithelioide Structur und das Vorkommen von Riesenzellen in den Knötchen und erwähnt, dass viele der letzteren nur mikroskopisch sichtbar gewesen und dann meist ihren Sitz in der Pulpa, unabhängig von den Follikeln, gehabt hätten. Babes et Cornil⁴⁾ theilen in einer Arbeit (auf welche Herr College Babes mich nach Publication meines vorläufigen Berichtes über meine die Histogenese des tuberculösen Processes betreffenden Untersuchungen⁵⁾ aufmerksam zu machen die Güte hatte) mit, dass sie in einem Falle von artificieller Tuberkulose des Kaninchens in den käsigen Partien der Pulpa grosse bacillenhaltige Zellen gesehen, unter ihnen auch eine solche im Zustande der indirecten Kerntheilung; über die Herkunft dieser Zellen sprechen sich die Autoren nicht aus.

Was nun das Verhältniss der experimentellen zu der menschlichen Milztuberkulose anlangt, so existiren in Betreff der letzteren speciellere Angaben, soviel ich sehen kann, nur bei Jul. Arnold⁶⁾. Wie die Tuberkelknötchen der Lymphdrüsen lässt dieser Forscher auch die der Milz als circumscripte Anhäufungen kleiner Rundzellen beginnen, aus denen sich erst später die epithelioiden und Riesenzellen (und zwar durch regressiven Metamorphosen der Lymphzellen) hervorbilden. Ebenso wenig

¹⁾ Auch hier lässt sich die Thatsache constatiren, dass je bacillenärmer die Knötchen der Milz verhältnissmässig sind, um so sicherer in ihnen Riesenzellen gebildet werden.

²⁾ l. c.

³⁾ l. c.

⁴⁾ Note sur les bacilles de la tuberculose etc. Journ. de l'anat. et de physiol. publié par Robin et Pouchet, 1883.

⁵⁾ Centralbl. f. klin. Med. 1884. No. 15 und No. 21.

⁶⁾ l. c. Virchow's Archiv. Bd. 87.

wie in den Lymphdrüsen habe ich diese Angabe Arnold's, welche aus Untersuchungen, die der Zeit vor der Kenntniss des Tuberkelbacillus angehören, abgeleitet wurde, und welcher das Resultat unserer experimentellen Erhebungen in allen Punkten entgegensteht, an der Milz des Menschen bestätigen, hierselbst vielmehr stets in Uebereinstimmung mit letzteren als die Initialerscheinung des tuberkulösen Processes das Auftreten neugebildeter epithelioider Zellen constatiren können.

Hinsichtlich der Topographie der Erkrankung walten bei der menschlichen Milztuberkulose nach meinen Untersuchungen ganz die nämlichen Verhältnisse ob, wie bei der artificiellen, d. h. die Tuberkelknötchen entwickeln sich am häufigsten innerhalb der Follikel, demnächst in der Pulpa, aber auch in der Kapsel und den Septen, wie dies auch Arnold bereits angegeben hat.

H. Vorläufige Bemerkungen über die Histogenese des Knochenmarktuberkels.

Mit grosser Regelmässigkeit entstehen im Verlaufe der allgemeinen Tuberkeldurchseuchung bei unseren Versuchsthieren auch im Knochenmarke Tuberkeleruptionen, und zwar oft solche von ungewöhnlicher Massenhaftigkeit, wenn auch meist von äusserster Feinheit. Das von Tuberkeln durchsetzte Markgewebe wird makroskopisch stets, auch bei älteren ausgewachsenen Thieren im Zustande des sogen. rothen Markes angetroffen. Mikroskopisch findet man allerdings (beim ausgewachsenen Thier) die verschiedensten gradweisen Abstufungen der Metaplasie (Virchow) des normalen Fettmarkes in rothes Markgewebe; bald sind nur noch vereinzelte Fettzellen in die granulationsartige (lymphoide) Grundmasse eingesprengt, bald durchziehen nur schmale, netzartig angeordnete Strassen rothen Markes die übrigens aus reinem Fettgewebe bestehende Substanz des Markcylinders. Es hängt diese gradweise Verschiedenheit, wie die Beobachtung lehrt, ab von der Intensität der tuberkulösen Affection: je zahlreicher die Knötchen sind, je dichter sie bei einander stehen, um so vollständiger ist das Fettgewebe verschwunden und durch rothes (lymphoides, Neumann) Mark ersetzt. Die Beurtheilung der Histogenese der Knochenmarktuberkel unterliegt den allergrössten Schwierigkeiten, und ich muss vorausschicken, dass es mir deshalb vorläufig nicht gelungen ist, zu einem bestimmten Resultat in dieser Frage zu gelangen. Immerhin dürfte es zur Orientirung für spätere Untersuchungen von Interesse sein, wenn ich das, was ich über die Bildung des Knochenmarktuberkels eruiren konnte, mir gestatte hier mitzutheilen. — Soviel ich gesehen, entwickeln sich die charakteristischen Tuberkelemente niemals direct aus den Elementen des Fettmarkes, sondern es geht immer an den betreffenden Stellen eine partielle Umwandlung des Fettmarkes in rothes (entzündliches) Mark voraus, ein Process, welcher, wie wir jetzt

im Allgemeinen wissen und wie sich auch für diesen speciellen Fall durch directe Beobachtung darthun lässt, mit einer höchst lebhaften, in massenhafter typischer Mitosenbildung sich bekundender Zellproliferation einhergeht, und erst auf dem Boden dieses stetig proliferirenden Gewebes bildet sich die eigentliche Tuberkelstructur hervor, wie dies ja Virchow auch für die Knochenmarktuberkulose des Menschen als Regel angenommen hat¹⁾. Nun bietet bekanntlich das rothe (lymphoide) Knochenmark in seinen zelligen Elementen eine Mannigfaltigkeit der Formen dar, wie wohl kaum ein zweites physiologisches Gewebe: neben kleinen, lymphkörperartigen Elementen finden sich etwas grössere Rundzellen mit einfachen oder mehrfachen glänzenden, homogenen (nicht bläschenförmigen) Kernen (Elemente vom Charakter der grösseren farblosen Blutzellen), sodann noch grössere Protoplasmakörper mit hellen, bläschenförmigen, einfachen oder mehrfachen Kernen und alle Uebergangsstufen von solchen zu vielkernigen Riesenzellen, den bekannten Myeloplaxen; dazu kommen noch die fixen Zellen des Reticulum, die Zellen in den Wandungen der Gefässe, die kernhaltigen und kernlosen rothen Blutkörper, sowie etwaige noch erhaltene oder in der Umwandlung zu Bindegewebsplatten begriffene Fettzellen! Diese Elemente können wohl an frischen Isolationspräparaten ziemlich leicht von einander unterschieden werden, weit weniger gut jedoch an Schnittpräparaten durch das gehärtete Object, welche letztere wiederum allein, aus den früher angegebenen Gründen, Aussicht auf eine befriedigende Lösung der Frage der Tuberkelhistogenese gewähren. Da nun von vornherein alle diese Elemente (von den rothen Blutkörperchen abgesehen) als Producenten der specifischen Tuberkelzellen in Betracht kommen könnten, so liegt selbstverständlich in dieser Schwierigkeit der sicheren Differenzirung der verschiedenartigen Zellformen am gehärteten Präparat ein nicht geringer Hemmschuh für die hier ins Auge gefasste Untersuchung. Aber selbst wenn es möglich wäre, diese Schwierigkeit zu überwinden — und ich halte dies für möglich, — so scheitert doch die befriedigende Erledigung des Problems der Entwicklung des Knochenmarktuberkels vorläufig an dem Umstand, dass im rothen Knochenmark, wie gesagt, schon physiologisch ein äusserst üppiger Zellproliferationsprocess im Gange ist, welcher es nahezu unmöglich erscheinen lässt, in den in die tuberkulöse Wucherung eintretenden Bezirken des genannten Gewebes die etwaigen pathologischen Mitosen von den physiologischen sicher zu sondern. Die Zahl der physiologischen Mitosen im rothen Knochenmark ist nämlich eine so grosse und über die verschiedenartigsten Elemente desselben so bunt verbreitete²⁾, dass ich, zunächst wenigstens, trotz vielfacher vergleichender

¹⁾ Geschwulstwerk. II. S. 707.

²⁾ Vergl. über Kerntheilung im normalen Knochenmark die bezügl. Arbeit von

Untersuchungen der normalen und der in tuberkulöser Entartung begriffenen Medulla ossium, keine sichere Anschauung habe darüber gewinnen können, von welchen Elementen im Knochenmark die tuberkulöse Wucherung ausgeht. Histologisch scharf als solcher gekennzeichnet ist der tuberkulöse Process in diesem Organtheil erst von dem Zeitpunkt des Auftretens der epithelioiden Zellen ab, welche stets dort und zwar nur dort sichtbar werden, wo die in das Knochenmark eingedrungenen Bacillen anfangen, sich zu kleinen Nestern zu gruppieren. Diese neu gebildeten Epithelioidzellen lassen sich mit Sicherheit von den physiologischen Zellformen des lymphoiden Knochenmarks unterscheiden: sie haben meist exquisit eckige oder zackige Contouren, während die grösseren freien protoplasmatischen Zellen des normalen Markes eine glatte, abgerundete Begrenzung besitzen, ihr Protoplasmakörper ist im Verhältniss zum Kern (resp. den Kernen) weit grösser, und das Protoplasma viel dunkler granulirt, als bei den physiologischen Zellgebilden der Medulla ossium¹⁾. Sind unsere Epithelioidzellen hierdurch schon in einzelnen Exemplaren gegenüber den grösseren physiologischen Knochenmarkzellen charakterisirt, so verschwindet vollends jeder Zweifel über ihre pathologische Bedeutung, wenn sie in kleinen oder grösseren Haufen, beginnende Epithelioidzellentuberkel formirend, beisammenliegen; ein ähnliches Bild kommt im normalen Knochenmark auch nicht annähernd vor! — Viele dieser neu gebildeten Epithelioidzellen beherbergen in ihrem Leibe einen oder auch zwei, selten mehrere Bacillen und so lange die Zellherde noch im Wachsen begriffen sind, constatirt man an mehr oder weniger zahlreichen Exemplaren ihrer Elemente Mitosen; auch typische bacillenhaltige Langhans'sche Riesenzellen mit exquisit vielzackigem Protoplasmakörper sind oft in den Knötchen, sowohl nach Impftuberkel-, als besonders nach Perlsuchtimpfung zu sehen und man hat sonach an diesem Object volle Gelegenheit, diese pathologischen Elemente mit den als physiologischer Bestandtheil des lymphoiden Knochenmarks bekannten und im vorliegenden Fall, bei der besprochenen Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides, auch vielfach neu sich bildenden vielkernigen Riesenzellen (Myeloplaxen) des Knochenmarkes zu vergleichen, welche letztere von den charakteristischen Exemplaren der ersteren durch die stets abgerundeten, niemals zackigen Contouren des Protoplasmaleibes, und vor Allem durch die niemals wandständige, sondern theils diffuse, theils geradezu streng centrale Kernlagerung in unverkennbarer Weise differenzirt sind.

Jul. Arnold, Virchow's Archiv. Bd. 93. S. 1 ff.; daselbst ist auch die frühere Literatur zusammengestellt.

¹⁾ In Chromsäure-Osmium-Mischungen nehmen die epithelioiden Tuberkelzellen eine graubräunliche Färbung an, wodurch der Unterschied zwischen ihnen und den grösseren physiologischen Knochenmarkzellen noch evidentere, als im frischen Zustande und bei den übrigen der genannten Conservierungsmethoden, hervortritt.

Durch den Knochenmarktuberkel hindurch spannt sich ein bindegewebiges Reticulum, in dessen Fäserchen die zackigen Ausläufer der Epithelioid- und Riesenzellen häufig direct überzugehen scheinen; am Rande steht dieses Tuberkelreticulum in unmittelbarer geweblicher Verbindung mit dem Reticulum des normalen Markgewebes. Bezüglich der weiteren Stadien und der Ausgänge unterscheidet sich der Knochenmarktuberkel in Nichts von dem Milztuberkel.

Haben, dem Voranstehenden zufolge, unsere Untersuchungen auch zu keinem sicheren directen Aufschluss über die Bildungsweise der epithelioiden Tuberkelzellen des Knochenmarks geführt, so dürfte es doch, Angesichts der zackigen und verästelten Formen und der innigen Contiguität dieser Zellen mit den Fasern des Reticulum, Erscheinungen, welche wir in gleicher Weise bei den epithelioiden und Riesen-Zellen des Lymphdrüsen- und Milztuberkels, die wir mit Bestimmtheit von den fixen Reticularzellen (resp. auch von den zelligen Elementen der Gefässwandungen) ableiten durften, beobachteten, sehr wahrscheinlich sein, dass die genannten Elemente auch im rothen Knochenmarke ihren Ursprung von den Reticulumzellen resp. den Zellen der Capillargefässe dieses Gewebes nehmen.

Angaben anderer Beobachter über das histologische Verhalten der experimentellen Knochenmarktuberkulose existiren, meines Wissens, in der Literatur nicht; das, was über die Histologie des menschlichen Knochenmarktuberkels bekannt ist¹⁾, stimmt mit obigen experimentellen Erfahrungen gut überein.

J. Die Histogenese des Netztuberkels.

Mit nahezu absoluter Constanz erkrankt bei unseren Thieren das Netz und zwar in Form einer ganz classischen disseminirten Miliartuberkulose. Mit grosser Deutlichkeit lässt sich die histologische Entwicklung der Netztuberkelchen verfolgen. Die Tuberkelbacillen dringen, von dem Blutstrom der Netzcapillaren eingeschleppt, in die fixen Bindegewebszellen oder in die Grundsubstanz des Netzgewebes ein. Sobald die parasitischen Ansiedler anfangen sich zu vermehren, tritt ein in typischer Karyomitosis ausgedrückter Proliferationsprocess der fixen Bindegewebszellen und event. auch der Capillarendothelien innerhalb der Ansiedlungsbezirke ein²⁾. Der Karyomitosis der fixen Gewebelemente folgt die

¹⁾ Vergl. hierüber besonders: Virchow, Geschwulstwerk. II.; Volkmann, Arch. f. klin. Chir. IV., Handb. d. Chir. von Pitha und Billroth, Bd. 2, und Samml. klin. Vortr. No. 168—169; König, Die Tuberkulose der Knochen und Gelenke. Berlin 1884; Ziegler, Lehrb. d. path. Anat. II. S. 1010 ff.

²⁾ An den Elementen des endothelialen Ueberzuges habe ich zu keiner Zeit der Erkrankung Kerntheilungsfiguren nachweisen können; über die jungen Tuberkelchen zieht das Endothelium, wie Silberpräparate darthun, unversehrt hinweg; auf der

Neubildung epithelioider Zellen auf dem Fusse und es entsteht hierauf der Epithelioidzellen-, resp., besonders nach Perlsuchtimpfung, der Epithelioid- und Riesenzelltuberkel mit allen seinen charakteristischen, nun so oft geschilderten Eigenthümlichkeiten. Unter fortdauernder Karyokinesis der neugebildeten Epithelioidzellen und der am Rande gelegenen präexistirenden fixen Gewebszellen vergrössern sich die Netztuberkel bis zu submiliaren Körnern; dann tritt der bekannte Wachstumsstillstand und die kapselartige Abgrenzung ein, ganz in der Weise, wie wir dies bei der Darstellung der Iris- und Hornhauttuberkulose ausführlich beschrieben haben. An den Randpartien der primären Knötchen schiessen, durch Colonisationen ausgeschwärmter Bacillen hervorgerufen, oft secundäre Knötchen an, wodurch bis stecknadelkopf- und darüber grosse Conglomerattuberkel entstehen. In die fertigen Epithelioidzellentuberkel wandern aus den in entzündliche Hyperämie gerathenden Capillaren und kleinen Venen des Netzes farblose Blutkörper vom Rande her ein, ihnen ein mehr oder minder ausgesprochen lymphoides Aussehen verleihend; zu einer völligen Verdeckung der epithelioiden Structur kommt es jedoch dabei nicht. Dann beginnt im Centrum der Knötchen die Verkäsung, die langsam nach dem Rande hin fortschreitet, womit die Serie der zu beobachtenden Veränderungen beendet ist; vollständiger käsiger Entartung oder gar Erweichung verfallen die Producte der experimentellen Netztuberkulose nicht.

Angaben anderer Beobachter über die Bildungsweise der artificiellen Netztuberkel liegen, meines Wissens, in der Literatur nicht vor. Dass sich der menschliche Tuberkel des Netzes nach denselben histologischen Principien entwickelt, wie der experimentelle, kann Angesichts der von mir wiederholt constatirten Thatsache, dass ersterer, gleich letzterem, um so sicherer eine rein epithelioiden Structur erkennen lässt, je jünger er ist, keinem Zweifel unterliegen.

K. Die Histogenese des Darmtuberkels.

Wie in den vorläufigen Publicationen wiederholt hervorgehoben¹⁾, erkrankt bei der metastatischen Experimentaltuberkulose der Kaninchen, selbst in den weitgediehensten Fällen, der Darm so gut wie niemals; nur ganz ausnahmsweise wird einer oder der andere Darmfollikel

Ilöhe älterer Knötchen scheint es atrophische Veränderungen zu erleiden, wenigstens sieht man daselbst die Felder der Silberzeichnung verkleinert und stellenweise ganz fehlen. Dieselben Beobachtungen in Betreff des Verhaltens des Peritonäalepithels zu den metastatischen experimentellen Netztuberkeln hat Orth (l. c.) gemacht. Doch möchte ich die Frage der activen Betheiligung der Netzendothelien bei der metastatischen Netztuberkulose hiermit noch nicht für ganz abgeschlossen halten.

¹⁾ Ueber das Verhältniss von Perlsucht und Tuberkulose, l. c., über Tuberkulose, Vortrag im Verein für innere Medicin zu Berlin, l. c.

in tuberkulös-käsiger Entartung bei den Versuchsthieren gefunden¹⁾. Dagegen gelingt es, wie ebenfalls bereits früher von mir mitgetheilt²⁾, mit absoluter Sicherheit eine ganz classische Tuberkulose der Darmschleimhaut zu erzielen, wenn man den Thieren tuberkelbacillenhaltige Suspensionsflüssigkeit mittelst des Getränks oder des Futters in den Darmcanal einführt. Schon der einmalige Genuss einer geringen Portion (50—100 g) mit mässigen Mengen von Tuberkelbacillen versetzter Milch genügt nach diesen Versuchen, mit unfehlbarer Constanz eine über den gesamten Dünndarmtractus verbreitete legitime Tuberkelbildung ins Leben zu rufen. Hiernach hatte man es bequem in der Hand, durch Tödtung der Futterthiere in verschiedenen successiven Zeitabschnitten, die Entwicklungsgeschichte des experimentellen Darmtuberkels zu studiren und auf diesem Wege sind denn auch die nachstehenden Resultate gewonnen worden.

Tödtet man die Thiere 1—2 Tage nach der Fütterung mit Tuberkelbacillen, so gelingt es selbst in den Fällen, in denen sehr reichliche Quantitäten verabfolgt wurden, nicht, die verschluckten Bacillen, sei es im Magen- und Darminhalt, sei es in der Darmwand, nachzuweisen. Auch in späterer Zeit, bei schon bestehender Tuberkulose des Darmrohres, ist, so lange noch nicht Ulceration der Tuberkelruptionen in der Darmschleimhaut eingetreten ist, der Darmschleim gänzlich frei von Tuberkelbacillen; die Stellen, wo man ihrer nach erfolgter Fütterung zuerst, und zwar nach Verlauf von Wochen, habhaft wird, sind die solitären und agminirten Follikel der Darmwand, insbesondere die Region der mächtigen Follikelhaufen im Wurmfortsatze der Kaninchen. Die verschluckten Tuberkelbacillen vermehren sich also nicht primär im Darminhalte, sondern sie werden alsbald direct resorbirt und bleiben, bei ihrem Transport mit dem Chylusstrom, theilweise in dem Gewebe der Lymphknoten der Darmwand hängen, um sich daselbst allmählig zu vermehren, theils gelangen sie, diese passirend, in die Mesenterialdrüsen, wie die Beobachtung des gleichzeitigen Auftretens bacillärer Vegetationen in beiderlei Organen lehrt³⁾. Diesen Verhältnissen entsprechend,

¹⁾ Dieses, wenn auch vereinzelte Vorkommniss lehrt, dass die Darmwandung auch vom Blutstrom her mit Tuberkelbacillen invadirt werden kann, und es darf daher keineswegs ohne Weiteres die beim Menschen vorkommende Darmtuberkulose auf eine Infection vom Darmcanal aus bezogen werden.

²⁾ Centralbl. f. klin. Medicin. 1884. No. 2: Ueber die Uebertragbarkeit der Tuberkulose durch die Nahrung etc.; eine noch ausführlichere Publication über diese Versuche ist von Herrn Dr. med. Fischer (mit dem gemeinsam ich diese Untersuchungen angestellt) der Leipziger medicinischen Facultät als Doctordissertation eingereicht worden.

³⁾ Ein dritter Theil der verfütterten Bacillen wird, und zwar offenbar ebenfalls direct, nach der Leber verschleppt; die in den Darmcanal eingeführten Tuberkelbacillen schlagen also hiernach dieselben Wege ein, wie die Fettkügelchen des Chymus.

beginnt die Fütterungstuberkulose ganz constant in den lymphatischen Knötchen¹⁾, nicht in der Schleimhaut oder an irgend einer anderen Stelle der Darmwand, und gleichzeitig mit der Tuberkelbildung in diesen Knötchen findet eine solche in den Mesenterialdrüsen (und in der Leber) statt. Das Detail der Tuberkelentwicklung in den lymphatischen Darmfollikeln schliesst sich bei Fütterung mit vollvirulenten, d. h. durch Auspressen ganz frischer, dem eben getödteten Thiere entnommener Impftuberkel gewonnenen Tuberkelbacillen, so vollständig, namentlich auch bezüglich des Verhaltens des karyomitotischen Processes, an dasjenige der Lymphdrüsentuberkulose an, dass ich unter Hinweis auf die ausführlichen Schilderungen über Entwicklung und Verlauf dieser eine besondere Beschreibung dieses Details sparen kann; entsprechend dieser Uebereinstimmung in den objectiven Beobachtungsergebnissen wird natürlich auch in den Lymphfollikeln der Darmwand dieselbe Entstehungsweise der ein- und mehrkernigen epithelioiden Tuberkelzellen wie in den Lymphdrüsen anzunehmen sein, nämlich die Entstehung, und zwar die ausschliessliche Entstehung, aus den fixen Zellen des Reticulum. Bei Verfütterung von durch Fäulniss abgeschwächten²⁾ Tuberkelbacillen gestaltet sich, falls überhaupt Tuberkulose danach eintritt, das histologische Bild des tuberkulösen Processes insofern etwas anders, als danach erstens ganz constant und in ungleich grösseren Mengen als nach Aufnahme derselben Quantitäten frischer Impftuberkelbacillen Langhans'sche Riesenzellen, und zweitens unverhältnissmässig weniger oder gar keine lymphatischen Elemente in den sich unter diesen Umständen unverhältnissmässig langsamer entwickelnden und weit bacillenärmeren Tuberkelknötchen der Darmfollikel auftreten. Es liefert diese Erscheinung, wie wir nicht unerwähnt lassen wollen, einen neuen Beleg für die durch unsere Beobachtungen bereits vielfach erhärtete Thatsache, dass einerseits die Riesenzellenbildung in den Tuberkeln im umgekehrten Verhältniss steht zu der Menge resp. Wucherungsenergie der den Tuberkelherd ins Leben rufenden Tuberkelbacillen³⁾, während andererseits der Lymphzellengehalt der Tuberkel diesen Potenzen direct proportional ist.

Wenn die Bacilluswucherung und mit ihr der tuberkulöse Process in den Lymphfollikeln eine grössere In- und Extensität erreicht hat,

¹⁾ An den Stellen, wo, wie im Processus vermiformis, mehrere Lagen von lymphatischen Follikeln, etagenweise übereinander aufgereiht, vorhanden sind, sind es fast immer die tiefstgelegenen Lymphknötchen, welche zuerst tuberkulös erkranken; offenbar sind hier besonders günstige Bedingungen für das Haftenbleiben der Tuberkelbacillen gegeben.

²⁾ Vergl. hierüber meinen citirten Aufsatz: Centralbl. f. klin. Med. 1884. No. 2.

³⁾ Vergl. hierüber S. 45 und 46 mit Anmerkungen.

dann verbreitet sich letzterer, eingeleitet durch das allmähliche Vordringen der Tuberkelbacillen in das nachbarliche Gewebe, mehr oder minder weit in die an die tuberkulös entarteten Follikel angrenzenden Gewebsbezirke der Darmwand, der Mucosa und Submucosa einerseits, der Muscularis und Subserosa andererseits: In dem Gewebe aller der genannten Häute kommt es, nach vorausgehender Karyomitosis an den entsprechenden fixen Gewebszellen, zur Bildung typischer discreter Tuberkelknötchen oder mehr diffuser tuberkulöser Wucherungen. Auch in das Epithel der Lieberkühn'schen Drüsen und in das Epithelium der freien inneren Darmoberfläche dringen von den tuberkulösen Follikeln her Tuberkelbacillen ein und wir bemerken an den betreffenden Stellen Epithelmitosen, und zwar weit reichlichere, als sie auch unter normalen Verhältnissen¹⁾ daselbst angetroffen werden. Der Tuberkelentwicklung innerhalb der Darmmuscularis geht stets das Auftreten einer Lymphangitis hyperplastica (Verf.) an den Röhren des Auerbach'schen Lymphgefäßplexus²⁾ voraus; häufig konnte ich in den hypertrophischen Elementen des Endothels dieser Lymphgefäße typische Mitosen und einige Male auch Tuberkelbacillen nachweisen. Bei etwas längerem Bestande der tuberkulösen Darmaffection confluiren allmählig die Tuberkeleruptionen in den Follikeln und den angrenzenden Gewebsschichten zu mehr oder minder umfänglichen Tuberkelconglomerationen, welche nach Eintritt in die käsige Nekrobiose von der inneren Darmoberfläche her geschwürig einschmelzen, sodass nunmehr das Bild typischer tuberkulöser Ulcerationen mit käsigem Rand und Grund uns vor Augen geführt wird. In weitgediehenen Fällen intensiver, durch Verfütterung reichlicher Massen vollvirulenter Tuberkelbacillen zu erzielender, Erkrankung zeigt sich die gesamte Dünndarmschleimhaut, die Schleimhaut des Processus vermiformis und stellenweise auch die des Dickdarms mit massenhaften, im Dünndarm und Processus vermiformis den Peyer'schen Plaques, oder gelegentlich auch den isolirten Follikeln, im Dickdarm den letzteren entsprechenden käsigen Geschwüren bedeckt, in deren Rand und Grund sich bei mikroskopischer Untersuchung zahlreiche Epithelioidzellentuberkel nachweisen lassen, die, ebenso wie häufig auch die vollständig verkästen Theile der Geschwürsflächen, von enormen Mengen von Tuberkelbacillen durchsetzt sind.

Soviel ich sehen kann, existiren eingehendere Angaben über Anatomie und Histologie der arteficiellen Darmtuberkulose nur in der oft citirten Abhandlung Orth's über Fütterungstuberkulose, Angaben, welche sich in jeder Beziehung mit den Resultaten unserer bezüglichlichen Beob-

¹⁾ Vergl. W. Flemming, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 24. H. 3. S. 374/375.

²⁾ Vergl. des Verf.'s Mittheilung: Ueber Transformation und Proliferation des Lymphgefäßendothels der Darmwand. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882. No. 3.

achtungen decken. Die Histogenese des experimentellen Darmtuberkels erörtert Orth nicht¹⁾.

Was nun das Verhältniss der arteficiellen Darmtuberkulose zu derjenigen des Menschen anlangt, so kann es nach den zahlreichen Untersuchungen tuberkulöser menschlicher Därme, die ich angestellt, keinem Zweifel unterliegen, dass die menschliche Tuberkulose des Darmcanals dieselbe histologische Geschichte hat, wie die experimentelle. Auch erstere beginnt, gleich der letzteren, stets in den Lymphfollikeln der Darmwand, über diesen Punkt herrscht auch unter den früheren Autoren nahezu Einstimmigkeit²⁾; und zwar markirt sich dieser Beginn, wie ich vielfach constatirt, genau so wie beim künstlich inficirten Kaninchen, durch Bildung herdförmiger Ansammlung epithelioider Zellen in den Follikularapparaten, welche sich weiterhin zu typischen Epithelioid- und Riesenzelltuberkeln ausgestalten. Wenn Gottsacker (l. c.), dessen eingehende Schilderungen der Initialerscheinungen des tuberkulösen Processes auf der Darmschleimhaut des Menschen wir im Uebrigen als durchaus zutreffend anerkennen müssen, in den Follikeln selbst, weder vor dem Beginn der Verkäsung, noch während oder nach derselben Riesenzellen oder Epithelioidzellenanhäufungen gesehen hat, sondern letztere Bildungen erst nach vollzogener Follikelverkäsung am Rande derselben innerhalb einer Zone neugebildeten Proliferationsgewebes auftreten lässt, so muss ich annehmen, dass ihm der Zufall die tuberkulös entartenden Follikel gerade nicht in demjenigen Stadium zur Beobachtung hat gelangen lassen, in welchem thatsächlich die genannten Erscheinungen innerhalb der Follikelsubstanz in optima forma zu constatiren sind³⁾.

¹⁾ Nach Einsendung des Manuscriptes dieser Arbeit erschien die Abhandlung von Wesener: „Kritische und experimentelle Beiträge zur Lehre von der Fütterungstuberkulose“, Acad. Habilitationsschrift, Freiburg i. Br. 1885. W.'s Befunde weichen in vielen Punkten von obigen Beobachtungsergebnissen ab; die Differenzen erklären sich wohl hauptsächlich daraus, dass W. mit einem unreinen Material, mit tuberkulösem Sputum, experimentirte, welches ausser den Tuberkelbacillen auch noch viele andere Entzündungserreger enthält. (Vergl. des Verf.'s Besprechung der W.'schen Arbeit im Centralbl. f. klin. Medicin, 1885.) Untersuchungen über die Herkunft der zelligen Elemente des Darmtuberkels hat auch W. nicht angestellt.

²⁾ Vergl. die historische Zusammenstellung in der Dissertation von Köster's Schüler E. Gottsacker: Zur Histogenese der tuberkulösen Darmgeschwüre. Bonn 1880.

³⁾ Ob gerade das von Gottsacker fast ausschliesslich bei diesen seinen Untersuchungen verwandte Bismarckbraun das beste tinctorielle Reagens auf Epithelioid- und Riesenzellen ist, wie G. meint, möchte ich doch bezweifeln; ich halte im Gegentheil eine gute Picrocarminfärbung, nach E. Neumann's bekannter Methode applicirt, für das weitaus souveränste Hilfsmittel zur Erkennung der in Rede stehenden Zellformationen innerhalb lymphatischer Gewebe (vergl. Capitel G, S. 106). — Denselben Einwand wie Gottsacker, müssen wir selbstverständlich auch Hönig (Ueber das Auftreten der Bacillen bei Darmtuberkulose. Inaug.-Dissert. Bonn 1885, nach Drucklegung unseres Manuscriptes erschienen) machen, welcher sogar

Zur Unterstützung dieser Resultate meiner eigenen Beobachtungen darf ich die Befunde E. Wagner's¹⁾ anführen, welcher einige Male bei beginnender Darmtuberkulose in der Substanz der solitären Darmfollikel charakteristische cytogene Riesenzelltuberkel nachweisen konnte. — Bekanntermassen haben bei menschlicher Darmtuberkulose, namentlich der des Erwachsenen, die Tuberkeleruptionen und mit ihnen die später auf ihrem Boden stattfindenden Geschwürsbildungen die ausgesprochene Neigung, sich in der Querrichtung des Darmrohres auszubreiten; diesem Verhalten begegnen wir, wie wir gesehen, bei der künstlichen Fütterungstuberkulose der Kaninchen nicht. Es scheint mir berechtigt, aus dieser Differenz in der Localisation der tuberkulösen Producte bei beiden Erkrankungen zu schliessen, dass der Invasionsmodus der Tuberkelbacillen in die Darmwand bei der menschlichen Tuberkulose häufig ein anderer ist, als bei der arteficiellen Fütterungstuberkulose: Die erwähnte Anordnung der enterischen Tuberkelproducte des Menschen in circulärer Richtung dürfte wohl kaum anders zu erklären sein, als durch die Annahme, dass die Tuberkelbacillen in diesem Falle von den Blutgefässen aus (die Mesenterialarterien durchdringen ja in circulärer Richtung die Darmwand) dem Gewebe zugeführt werden²⁾. Die Thatsache, dass auch beim Menschen die Darmtuberkulose in den Follikeln ihren Anfang nimmt, widerlegt diesen Entstehungsmodus nicht, da, wie wir sahen, auch bei der, allerdings sehr selten zu beobachtenden, experimentellen metastatischen Darmtuberkulose es gerade auch ausschliesslich die Follikel der Darmwand sind, welche den Sitz der tuberkulösen Veränderungen bilden.

Resümiren wir schliesslich die Ergebnisse unserer die Histogenese des tuberkulösen Processes betreffenden Untersuchungen, so haben wir, entgegen den herrschenden Vorstellungen, welche bekanntlich dahin lauteten, dass der Tuberkel als eine Ausammlung emigrirter farbloser Blutzellen beginne, und dass sich aus diesen emigrirten farblosen Blutzellen allmählig die epithelioiden und Riesenzellen des Tuberkels entwickelten³⁾,

erst nach eingetretener Follikelulceration in der Darmwand Tuberkulöser Bacillen und Tuberkelknötchen gefunden hat.

¹⁾ Das tuberkelähnliche Lymphadenom. Archiv der Heilkunde. Bd. XII. S. 6.

²⁾ Ein ähnliches Verhältniss trafen wir bereits in den Nieren, wo die Ablagerung der Tuberkelbacillen im Verbreitungsgebiet der Interlobulararterien die keilförmige Gestalt der Tuberkelconglomerate bedingte.

³⁾ Koch, der in seiner mehrfach citirten berühmten Arbeit: Die Aetiologie der Tuberkulose (Mitth. aus dem Kais. Ges.-Amt. II.) auch die Frage der Histogenese des tuberkulösen Processes kurz berührt, ist, wie schon erwähnt, der Ansicht, dass die in den Körper eingedrungenen Tuberkelbacillen durch Wanderzellen verbreitet werden und hält es für das Wahrscheinlichste, dass die mit den Bacillen beladenen Wanderzellen, wenn sie zum Stillstand gelangt, sich in die epithelioiden und Riesenzellen des Tuberkels umwandeln, lässt jedoch die Möglichkeit offen, dass die Bacillen,

gefunden, dass in allen darauf untersuchten Organen nach der Invasion der Tuberkelbacillen in das normale lebende Gewebe die fixen Gewebszellen sowohl diejenigen bindegewebigen, als auch diejenigen epithelialen Charakters, bei der Tuberkelentwicklung den ersten Angriffspunkt bilden, und dass ausschliesslich sie es sind, welche, durch die in ihrem Leibe oder in ihrer nächsten Nähe befindlichen specifischen Parasiten zur Proliferation angeregt, aus ihrem Leibe die sogen. Epithelioid- und Riesenzellen des Tuberkels erzeugen. Letztere Elemente entstehen nicht, wie in neuester Zeit vielfach angenommen wurde, durch Verschmelzung mehrerer oder vieler Epithelioidzellen, sondern durch Kernproliferation einer einzigen, trotz der Kernproliferation ungeheilt bleibenden, Epithelioidzelle, sind also als Bildungshemmungen des regulären Zellenproliferationsvorganges zu betrachten, die um so reichlicher in den Tuberkelherden auftreten, je geringer die Zahl resp. die Wucherungsenergie der invadirten Tuberkelbacillen ist. Ausser der Wirkung auf die fixen Gewebszellen üben die in dem lebenden Gewebe sich vermehrenden Tuberkelbacillen aber in zweiter Linie auch einen pathologischen Einfluss auf die Wandungen der in das inficirte Parenchym eingeschlossenen Gefässe aus, der zufolge sich eine typische entzündliche Extravasation farbloser Blutzellen entwickelt, welche die bisher ausschliesslich oder fast ausschliesslich aus epithelioiden Elementen zusammengesetzten Tuberkelknötchen mit leukocyitären Elementen versieht, wodurch die Knötchen allmählig die Structur des grosszelligen Langhans-Wagner-Schüppel'schen Tuberkels mit derjenigen des kleinzelligen Virchow'schen Lymphoidzellentuberkels mehr oder minder vollständig vertauschen. Die Schnelligkeit und Vollständigkeit, mit der sich diese Umwandlung vollzieht, ist abhängig von der Menge und Propagationsenergie der den Tuberkelherd ins Leben rufenden Tuberkelbacillen: Je rapider und massenhafter die Bacillusproliferation sich entfaltet, desto schneller und vollständiger tritt die Transformation des primären Epithelioidzellentuberkels in den secundären Lymphoidzellentuberkel ein, ja es kann bei ungewöhnlich schneller und reichlicher Bacillusproduction vorkommen, dass das Stadium des Epithelioidzellentuberkels gewissermassen umgangen wird und sich gleich von Anfang an der Lymphzellentuberkel bildet, wie dies z. B. theilweise der Fall ist bei den Impftuberkeln der Cornea, welche durch directe intralamellöse Injection einer frisch bereiteten Suspension

nach Untergang der Wanderzelle, von den fixen Zellen der Umgebung aufgenommen werden und diesen letzteren dann die epithelioiden Beschaffenheit verleihen. Unsere Beobachtungen zufolge dringen die Bacillen frei, d. h. nicht in Wanderzellen eingeschlossen, allorts in die Gewebe ein, womit eine gelegentliche Verschleppung der Bacillen durch Wanderzellen natürlich nicht in Abrede gestellt ist. Die Umwandlung einer bacillenhaltigen Wanderzelle in eine epithelioiden Zelle muss jedoch durch unsere Untersuchungen als ausgeschlossen betrachtet werden.

vollvirulenter Tuberkelbacillen in das Hornhautcentrum entstehen; umgekehrt vollstreckt sich, je schleppender und spärlicher die Bacillusproliferation Platz greift, die Metamorphose des primären Epithelioid- in den secundären Lymphzellentuberkel entsprechend langsamer, ja es kann unter solchen Verhältnissen geschehen, dass die Tuberkelentwicklung auf dem Stadium des primären Epithelioid- und Riesenzellentuberkels, oder auf einer Uebergangsstufe von diesem in den Lymphzellentuberkel stehen bleibt, wie dies z. B. der Fall ist bei denjenigen Experimentaltuberkeln, welche durch Fütterung mit abgeschwächten Tuberkelbacillen hervorgerufen sind. Haben die Tuberkel einmal die Stufe des Lymphoidzellentuberkels erreicht, dann sind sie keiner weiteren Entwicklung im progressiven Sinne mehr fähig, ihr einziges Geschick ist dann der Untergang, der Zerfall, der um so schneller und vollständiger eintritt, je schneller und vollständiger die epithelioide Tuberkelstructur sich in die lymphatische verwandelte¹⁾. Der Zerfall der experimentellen Tuberkel vollzieht sich ganz nach Art der bekannten charakteristischen käsigen Metamorphose der menschlichen Tuberkel — beginnend mit der Necrose resp. Necrobiose der Kerne, endigend mit dem völligen Zerfall des Tuberkelgewebes zu einer käsigen Detritusmasse.

Dass die menschliche Tuberkulose in den verschiedenen Organen im Wesentlichen denselben histologischen Entwicklungsgang einschlagen werde, wie die experimentelle, war bei der Einheitlichkeit des beiden Krankheiten zu Grunde liegenden ätiologischen Momentes von vornherein zu erwarten; die eingebürgerten, durch Virchow begründeten Anschauungen über die Entwicklungsweise des menschlichen Tuberkels in den verschiedenen, namentlich den sogen. parenchymatösen Organen (Lunge, Leber, Nieren etc.) schienen dem allerdings zu widersprechen, indessen hat die von uns methodisch mit den modernen technischen Hilfsmitteln durchgeführte Controluntersuchung der Tuberkel der verschiedenen mensch-

¹⁾ Es ergibt sich aus diesen Befunden, dass die reinen Lymphzellentuberkel die bösartigsten aller Tuberkelformen darstellen; damit stimmt überein, dass wir sie beim Menschen fast immer nur bei der ganz acuten Miliartuberkulose antreffen, deren Producte sich durch grossen Bacillenreichtum auszeichnen; einen mittleren Grad von Bösartigkeit bekunden nach unseren Beobachtungen die aus lymphoiden und epithelioiden Elementen gemischten Tuberkelformen (Langhans-Wagner-Schüppel'sche Tuberkel), wie wir sie beim Menschen bei den chronischer verlaufenden Fällen von generalisirter Miliartuberkulose vorfinden und zwar entsprechend den experimentellen Befunden als Bildungen, welche immer weit weniger bacillenreich sind, als die erstgenannten. Als die relativ gutartigsten Formen hatten wir schliesslich die reinen oder fast reinen Epithelioid- und Riesenzellentuberkel erkannt, denen wir beim Menschen begegnen in den so häufig localisirt bleibenden, und, conform den entsprechenden Tuberkeln des Versuchsthieres, stets sehr bacillenarmen Producten der scrophulösen Lymphdrüsentuberkulose, des Lupus, der tuberkulösen Gelenkfungi etc.

lichen Organe, in Uebereinstimmung mit früheren, resp. gleichzeitigen oder späteren Forschungen E. Wagner's, Schüppel's, Köster's, E. Leyden's und namentlich Jul. Arnold's, obige Anschauungen als nicht zutreffend erkennen und feststellen lassen, dass der Aufbau der menschlichen Tuberkel in allen untersuchten Organen von denselben histologischen Bildungsgesetzen beherrscht wird, wie derjenige der durch künstliche Infection in den entsprechenden Organen des Thierkörpers hervorgebrachten Tuberkelherde.

Nicht unterlassen will ich schliesslich, darauf hinzuweisen, dass unsere Untersuchungen über die Histogenese des tuberkulösen Processes, die, zwar von Virchow bereits mit Bestimmtheit angenommene, durch Cohnheim's berühmte Beobachtungen über die Extravasation der farblosen Blutkörperchen bei der Entzündung jedoch in Frage gestellte, Proliferationsfähigkeit der fixen Gewebszellen innerhalb von Entzündungsherden als ein unumstössliches Factum erwiesen haben. An und für sich war allerdings bereits auf Grund früherer Untersuchungen (besonders seit denjenigen Eberth's und Senftleben's über experimentelle Keratitis) das Vorkommen von Gewebszellenwucherungen bei entzündlichen Processen allmählig allgemein zugestanden worden, indessen die überwiegende Mehrzahl der modernen pathologischen Histologen war mit den genannten Autoren selbst der Ansicht (und nach Massgabe dieser früheren Untersuchungsergebnisse war diese Ansicht begründet und keinesfalls widerlegbar), dass die bei Entzündungen auftretenden Wucherungen fixer Gewebszellen nicht ein directer Effect der entzündlichen Reizung, sondern secundäre Phänomene, Folgeerscheinungen der durch die Entzündungsursache, resp. die Entzündungsvorgänge hervorgebrachten Gewebsläsionen und Gewebsdefecte, also nicht eigentlich entzündliche, sondern regenerative Processe seien¹⁾. Diese Auffassung ist nun aber unseren, im Voranstehenden mitgetheilten, Beobachtungen über die Proliferation der fixen Zellen in den von den Tuberkelbacillen invadirten Gewebsterritorien nicht wohl zulässig, weil hier diese Proliferation den Reigen der histologisch wahrnehmbaren Veränderungen eröffnet und für

¹⁾ Vergl. hierüber die modernen Lehrbücher der allgemeinen Pathologie und pathologischen Histologie von Cohnheim, Samuel, Ziegler, Birch-Hirschfeld und besonders auch die Darstellung Weigert's „Ueber Entzündung“ (in Eulenburg's Realencyclopädie). Die von dieser herrschenden Anschauung abweichende Auffassung, wonach in Entzündungsherden die Gewebszellen unmittelbar, in directer Folge der Einwirkung des Entzündungsreizes in Proliferation gerathen können, ist in den Lehrbüchern von Stricker und von v. Recklinghausen vertreten; die Beweise jedoch, mit denen die letztgenannten Autoren die entzündliche Proliferation der fixen Bindegewebszellen zu stützen suchen, konnten deshalb nicht als entscheidende betrachtet werden, weil der objective Thatbestand derselben von Seiten anderer selbstständiger Forscher auf Grund eingehender Controluntersuchungen theils direct bestritten, theils auf andere Weise erklärt worden ist.

immer aufhört, sobald die ersten Zeichen der Gewebsdegeneration, des Gewebszerfalls in diesen Territorien sichtbar werden, mithin nur als unmittelbares Resultat der Einwirkung der parasitären Fremdkörper auf das Gewebe angesehen werden kann. Ueber die Fähigkeit der fixen Gewebszellen, sowohl der Bindegewebszellen als der Epithelien, auf den Einfluss äusserer Reize mit Proliferation zu antworten, kann also ein Zweifel fürderhin nicht mehr bestehen; die durch die Tuberkelbacillen ins Leben gerufene Gewebszellenproliferation führt jedoch nicht, wie Virchow und mit ihm viele andere Forscher, sowohl für die Entzündung im Allgemeinen, als speciell auch für den Tuberkel angenommen hatten, zur Bildung von kleinen leukocytenartigen Elementen — diese verdanken vielmehr ihr Auftreten in den Tuberkeln ersichtlich einer Einwanderung extravasirter farbloser Blutzellen in die Tuberkelherde — sondern ausschliesslich zur Production grösserer, protoplasmareicher Zellgebilde, der sog. Epithelioid- (und Riesen-) Zellen des Tuberkels, von Zellformen also, welche den ursprünglichen fixen Gewebszellen, wenn auch nicht vollständig gleichen, so doch morphologisch sehr ähnlich sind, während sie sich von typischen Lymph- und Eiterkörperchen durch handgreifliche histologische Merkmale unterscheiden. Wenn wir, woran nach den auf S. 55 und S. 77 mitgetheilten Beobachtungen kaum zu zweifeln sein dürfte, das Recht haben, die Erfahrungen über den Ursprung und Bildungsmodus der zelligen Elemente der tuberkulösen Neubildung auf die Histogenese der chronisch-entzündlichen Neoplasien überhaupt zu übertragen, so würde also auch die entzündliche Zellneubildung, ebenso wie dies gegenwärtig für die regenerative, für die krebssige, kurz, für jede andere pathologische Zellneubildung allgemein angenommen ist, von dem Gesetze der legitimen Erbfolge der Gewebelemente beherrscht sich zeigen, dergestalt, dass die leukocytären Elemente des Entzündungsherdes niemals etwas anderes als eingewanderte Leukocyten, die endothelioiden und epithelioiden Elemente desselben dagegen jeder Zeit Abkömmlinge der im Entzündungsherde vorhandenen Endothelien der Saftcanäle (der fixen Bindegewebszellen), der Endothelien der Blut- und Lymphgefässe, resp. der zugehörigen Deck- oder Drüsenepithelien repräsentiren.

Erklärung der Abbildungen.

Figur 1.

F. K. = Fremdkörper (Kaninchenhäärchen).

L. R' und L. R'' = Langhans'sche Riesenzellen.

E. T. = Epithelioidzellentuberkel.

m. Z. = mehrkernige Epithelioidzelle.

Sonstige Erklärung im Text S. 6 und S. 48/49.

Figur 2.

Fremdkörpertuberkel, die Langhans-Wagner-Schüppel'sche Tuberkel-structur darbietend (Müller's Lösungs-Präparat).

Fk. = Fremdkörper (Kaninchenhäärchen).

L. R. = Langhans'sche Riesenzellen.

v. R. = vielkernige Riesenzelle, 3 Kaninchenhäärchen einschliessend.

Sonstige Erklärung im Text S. 6.

Figur 3.

Senkrechter Durchschnitt durch die vordere Augenkammer; Eindringen der (blaugefärbten) Tuberkelbacillen in das histologisch intacte Iris- und Hornhautgewebe.

Alkoholpräparat; Färbung mit Methylviolet und Vesuvin nach der Ehrlich'schen Methode (vergl. den Text S. 15 und S. 53).

Zeiss Obj. BB. Oc. 1. Bacillen nach dem bei Oelimmersion $\frac{1}{12}$ gesehenen Bilde verkleinert eingetragen.

T. F. = Tuberkulöser Fremdkörper.

Gr. K. = Granulationskapsel im Umfang desselben.

Beg. T. = Beginnende Tuberkel.

N. = Narbengewebe der Corneoskleralgrenze.

C. = Cornea.

Skl. = Sklera.

I. = Iris.

C. M. = Ciliarmuskel.

Figur 4.

(Behandlung und Färbung des Präparates wie bei Fig. 3 angegeben.)

Zeiss, Homogene Immersion $\frac{1}{12}$, Oc. 3. Durchschnitt durch das invadierte Irisgewebe bei stärkerer Vergrösserung, um die Verbreitung und Lagerung der Bacillen in den fixen Gewebszellen und der Intercellularsubstanz der fast allorts histologisch völlig integren Iristextur zu zeigen; bei Beg. T., an Stelle eines kleinen Bacillennestes, beginnende Tuberkelentwicklung (vergl. den Text S. 15).

E. = vorderes Endothel der Iris.

P. = Parenchym der Iris.

Ep. = hinteres doppelschichtiges Epithel der Iris.

Gf. = Gefässe der Iris.

Figur 5.

Uebersichtsbild der von Impftuberkeln durchsetzten Iris des albinotischen Kaninchens, 14 Tage post inoculationem; bei E. T. 4 jüngere Tuberkelformen (Epithelioidzellentuberkel); bei L. T., nahe der Iriswurzel, ein älteres Tuberkelknötchen (central verkäsender Lymphzellentuberkel); Bacillen. blau, bei E. T. fast durchaus auf die Tuberkel beschränkt, das dazwischen gelegene Gewebe nahezu bacillenfrei, nur an der Grenze von L. T. Ausschwärmen der Bacillen aus dem Tuberkelnest in die Umgebung constatirbar.

(Vorbereitung in Müller's Lösung, nachträgliche Härtung in Alkohol; Färbung in Anilinwasser — Anilinviolett; Säureentfärbung; Nachfärbung in Boraxcarmin; Zeiss, Obj. BB. Oc. 1. Bacillen nach dem bei homogener Immersion $\frac{1}{12}$ gesehenen Bilde verkleinert eingetragen.) Vergl. hierzu den Text S. 16.

Figur 6.

Chromsäurepräparat; Färbung nach modificirter (vergl. den technischen Abschnitt S. 23) Ehrlich'schen Methode; Zeiss, homogene Immersion $\frac{1}{12}$, Oc. 3.

Karyomitosis (K.) der fixen Gewebszellen der Iris im Bereiche der Implantationsstelle (Impl.) des tuberkulösen Fremdkörpers und in dem an dieselbe angrenzenden Bezirke; diffuse Neubildung von Epithelioidzellen in ersterer, herdförmige solcher in letzterer; bei Beg. T. (beginnender Tuberkel). K. i. G. = Karyomitosis am Gefässendöthel; K. i. E. = Karyomitosis im (hinteren) Epithel der Iris; G. = Blutgefässe der Iris. Die intensiv braun gefärbten kleinen runden einfachen und mehrfachen Kerne entsprechen Kernen von Leukocyten.

(Vergl. behufs noch genauerer Orientirung über die Verhältnisse des Präparats den Text S. 30 und S. 31).

Figur 7.

Chromsäurepräparat, Färbung nach modificirter Ehrlich'scher Methode (vgl. Fig. 6 die Erklärung); Zeiss, homogene Immersion $\frac{1}{12}$, Oc. 4.

Bildung des Epithelioidzellentuberkels aus der Hypertrophie und Hyperplasie der praeformirten fixen Gewebszellen der Iris; Bacillen, als feine blaue Stäbchen sichtbar, in ihrer räumlichen Vertheilung den Umfang der Tuberkelbildung bestimmend; bei K, K. karyokinetische Figuren, die kleinen intensiv braun gefärbten einfachen und mehrfachen Kügelchen (L.) entsprechen den Kernen der Wanderzellen.

G. = Gefässe; G. m. I. = Gefässe mit Inhalt; bezüglich des Näheren vergl. den Text SS. 32, 34 und 40.

Figur 8.

Abgegrenzter Epithelioidzellentuberkel der Iris; Abkapselung durch Druck des Tuberkelknötchens auf die angrenzende, passiv sich verhaltende Gewebszone entstanden (vergl. den Text S. 36/37); sonstige Verhältnisse wie bei Fig. 7.

G. m. E. = Gefäss mit Endothelscheide (vergl. den Text S. 29 Anm. 2).

Figur 9.

Chromsäurepräparat; Färbung mit Grenacher's Hämatoxylin; Bacillen nach dem nachträglich (nach Entfernung der Hämatoxylinfärbung durch sehr verdünnte ClH) der Fuchsin-Anilinwassertinctioin unterworfenen und in starker Salzsäure entfärbtem Präparate eingezeichnet. Zeiss, homogene Immersion $\frac{1}{12}$, Oc. 4.

Einwanderung von farblosen Blutzellen in den primären epithelioiden und Riesenzellentuberkel der Iris; deutliches Reticulum (vergl. den Text SS. 34, 35 und 37—40); Formation der typischen Wagner-Schüppel'schen Tuberkelstructur. Perlsuchtimpfung (vergl. den Text S. 44ff.).

Figur 10.

Aus einem in der Entwicklung begriffenen metastatischen Lungentuberkel (vgl. S. 73) Chromsäurepräparat. Behandlung nach modificirter Ehrlich'scher Methode (vergl. S. 23). Zeiss, homogene Immersion $\frac{1}{12}$, Oc. IV.

In den Alveolen A und B liegen, theils der Wand anhaftend, theils frei im Lumen grosse Zellen von epithelartigem Aussehen, darunter solche mit typischer Mitose (Sternfiguren): Elemente des hypertrophischen und hyperplasirenden Alveolarepithels. In den Alveolenwandungen, von deren Bestandtheilen bei der genannten Untersuchungsweise allein die (mit rothen und weissen Blutkörperchen gefüllten) Capillaren deutlich kenntlich sind, constatirt man an Stelle der Capillar-

wandkerne mehrere charakteristische mitotische Sternfiguren. Die kleinen dunklen Striche in den Alveolarepithelien und der Capillarwand entsprechen den Tuberkelbacillen.

In der Alveole A befinden sich ausser den epithelialen Elementen linkerseits 2 Leukocyten, der obere mit einfachem, relativ grossem, der untere mit drei kleinen Kernen.

Figur 11.

Jüngerer metastatischer Tuberkelherd der Lunge (Perlsuchtimpfung). Präparation nach Flemming's neuester Conservierungsmethode (vgl. S. 20/21). Hartnack 7, Oc. 3. B = grösserer Bronchus. A = grössere Lungenarterie. B. E. = Bronchialepithel. B. M. = Muscularis des Bronchus. Ad. = Adventitia von A. Ms. = Media, L. e. = Lamina elastica, E = Endothel und E. W. = Endothelwucherung des Gefässes A. Art. = kleine intraacinosöse (Rindfleisch) Lungenarterie. A. S. = Alveolarsepta. Die Hohlräume der Alveolen sind mit gewuchertem Alveolarepithel nahezu vollständig ausgefüllt, darunter 2 Tuberkelriesenzellen, R. Z.; die Alveolarsepta zeigen stellenweise ebenfalls mehr oder minder starke Epithelioidzellenwucherung, desgleichen die Adventitia von A und von B. Die vereinzelt, in die epithelioiden Zellwucherungen eingestreuten Leukocyten werden durch die dunklen runden Fleckchen repräsentirt. Die in dem Tuberkelherd enthaltenen mitotischen Sternfiguren sind farbig wiedergegeben; die Structur der an den Herd angrenzenden normalen Alveolen ist nicht näher ausgeführt. (Vergl. zu dieser Abbildung den Text S. 75 bis 78.)

Figur 12.

Durchschnitt durch die Randpartien eines beginnenden Tuberkelknötchens der Nierenrinde, Schnitt parallel zur Nierenoberfläche geführt; mit Safranin tingirtes Chrom-Osmium-Essigsäurepräparat (nach Flemming's Vorschrift); die rothen Figuren entsprechen den Mitosen. Zeiss, Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Ocul. II.

L. = die Zone des normalen Parenchyms;

R. = die Zone der Randpartien des Tuberkelknötchens;

H. = normale Harncanälchen.

W. H. = wuchernde Harncanälchen.

H. M. = Mitosen in sonst noch normalen oder nur stellenweise mit vermehrtem Epithel versehenen Harncanälchen.

C. = Kerne der intertubulären Capillaren.

C. M. = Mitosen an den Kernen der intertubulären Capillaren.

I. E. = Intertubuläre Epithelioidzellenwucherung.

Gl. 1 = Glomerulus mit Mitose an einer Kapselepithelzelle.

Gl. 2 = Glomerulus mit Mitosen an den Zellen der Capillarschlingen und des Kapselepithels.

Bezüglich der weiteren Erklärung vergl. den Text S. 90 ff.

Figur 13.

Durchschnitt durch einen jungen intraacinosösen Lebertuberkel; Behandlungsmethode und Vergrösserung wie bei Figur 12.

Lk. = Leberkapsel.

Lz. = Leberzellenstränge.

C. = Capillarkerne.

L. M. = Mitosen an den Leberzellen.

C. M. = Mitose an einem Capillarkern.

E. M. = Mitosen an den neugebildeten Epithelioidzellen.

Die eingehendere Erklärung siehe im Text S. 96 ff.

Figur 14.

Intrafolliculärer conglomerirter Epithelioidzellentuberkel der Milz. (Perlsuchtimpfung.) Combinationspräparat: Alkoholhärtung, Färbung des Schnittes in Ehrlich'scher Methylviolettlösung, Entfärbung in Salzsäure, Nachfärbung in Picrocarmin (nach E. Neumann's Vorschrift); die Kerntheilungsfiguren an den Tuberkelzellen in die Zeichnung nach einem in vorhin angegebener Weise hergestellten Safraninpräparat eines gleichartigen Tuberkelherdes aus derselben Milz eingetragen. Zeiss, Obj. BB, Ocul. 5 (Vergrößerung 240). Die Bacillen (blau) nach dem bei Oelimmersion $\frac{1}{12}$ gesehenen Bilde verkleinert eingetragen.

Mk. = Milzkapsel.

P. = Gewebe der Milzpulpa.

F. = Gewebe des Milzfollikels.

A. = Intrafolliculärer Arterienast.

C. T. = Conglomerirter Epithelioidzellentuberkel des Milzfollikels.

R. Z. = Riesenzellen desselben.

B. R. = Bacillenhaltige Riesenzelle.

M. = Mitosen; ausser den 3 bezeichneten rechterseits (Asterformen), sind linkerseits noch 2 weitere Kerntheilungsfiguren (Diasterformen) im Tuberkelherde zu sehen.

Speciellere Erklärung siehe im Text S. 106/107.

Um Missverständnissen zu begegnen, erlaube ich mir die Bemerkung, dass die in dieser Figur gezeichneten Bacillen, so sehr ich gewünscht hätte, sie in der angewandten Vergrößerung (240) entsprechenden Dimensionen wiedergegeben zu sehen, doch, nach Versicherung des Herrn Universitätszeichners Braune (des Verfertigers sämtlicher dieser Arbeit beigegebenen Zeichnungen, deren übrigens ausserordentlich naturgetreue und zarte Ausführung nach meinen Präparaten, durch die Lithographie, trotz grösster dankenswerther diesbezüglicher Bemühung seitens des Herrn Albert Schütze, nicht überall vollentsprechend reproducirt werden konnte) nicht kleiner, als sie auf der vorliegenden Figur erscheinen, einzutragen waren, wenn anders sie nicht als blosse Punkte oder klexartige Strichelchen, wie in den bei noch schwächerer Vergrößerung dargestellten Abbildungen Figur 3 und 5, hätten angegeben werden sollen.

Fig. 1.

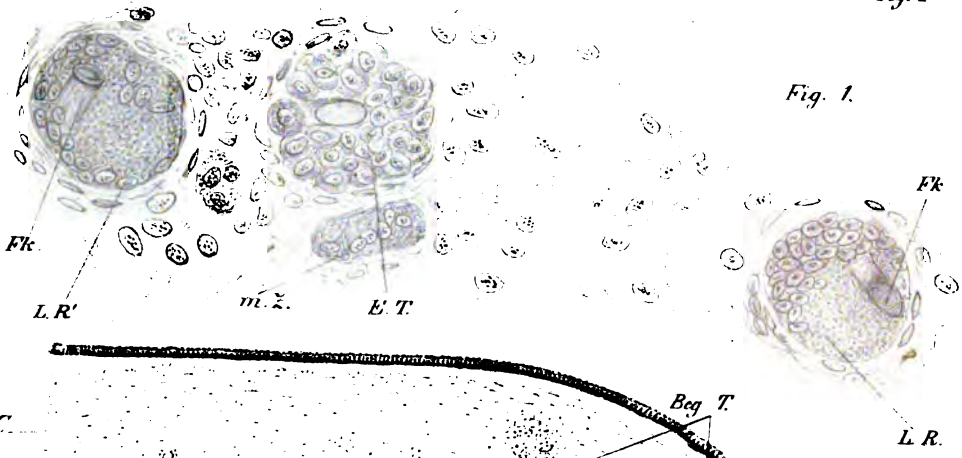


Fig. 3.

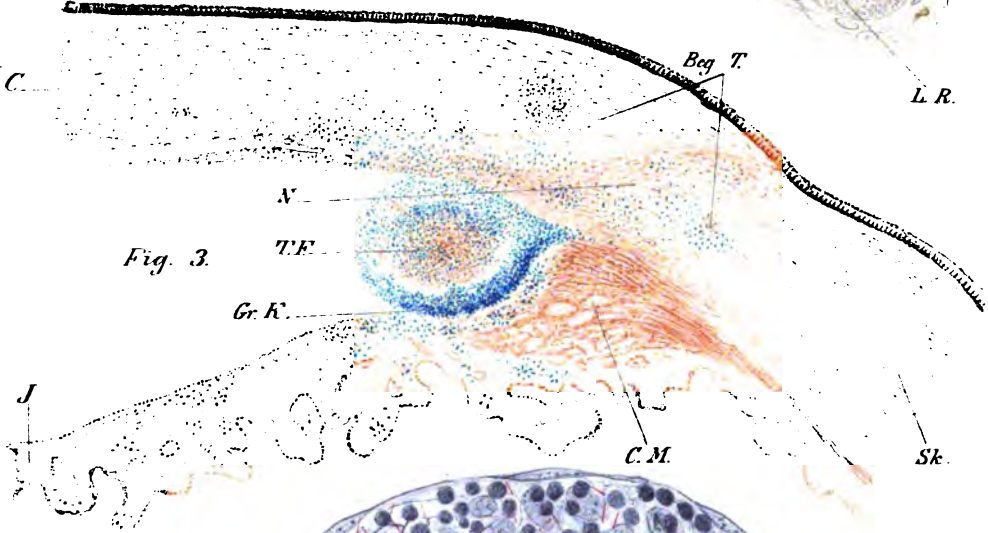


Fig. 9.

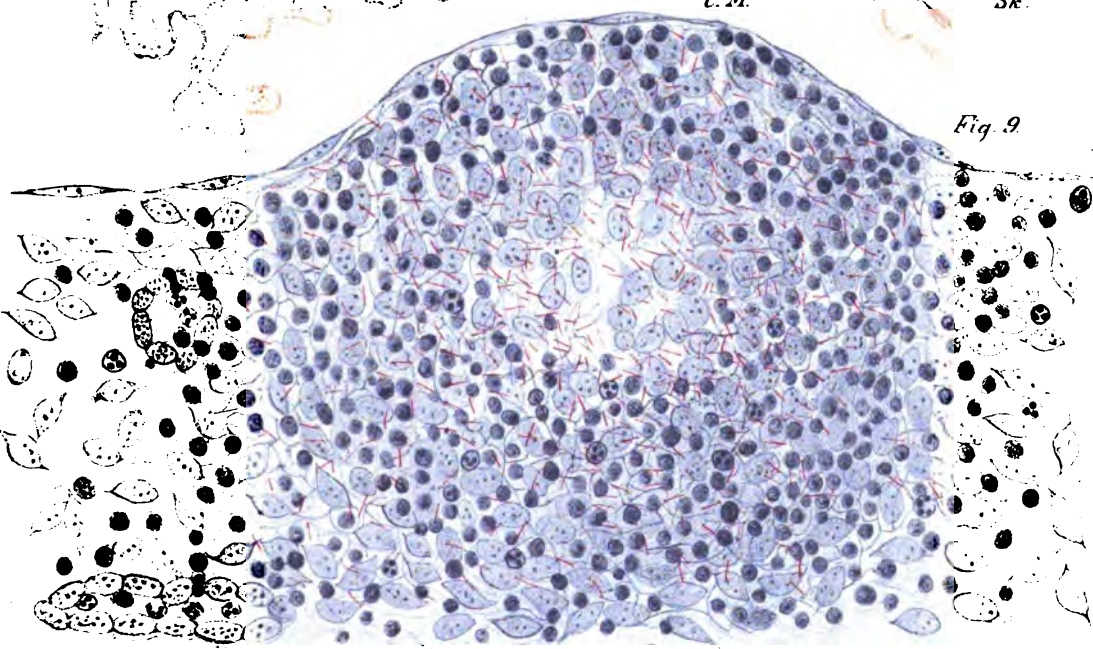
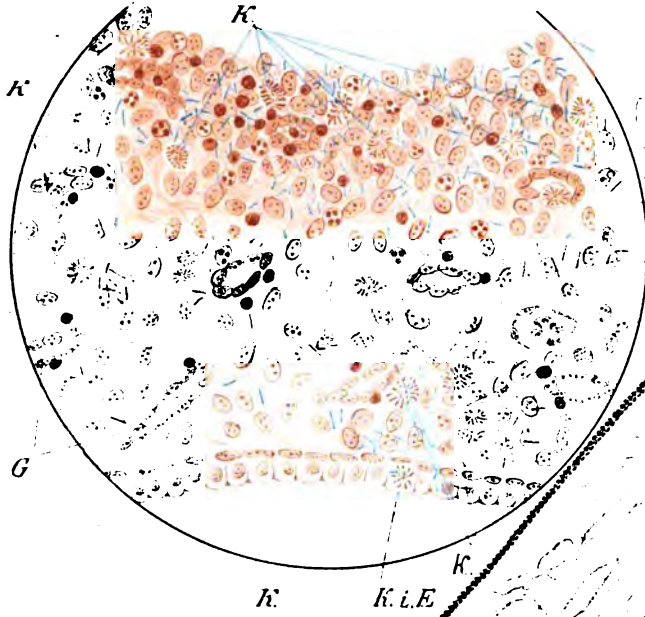


Fig. 6.



Jmpl.

Fig. 5.

K. i. G.

G.

Boq. 7.

Fig. 4.

Boq. 7.

E

Gf.

Gf.

Gf.

Ep.

L.T.

P

E.T.

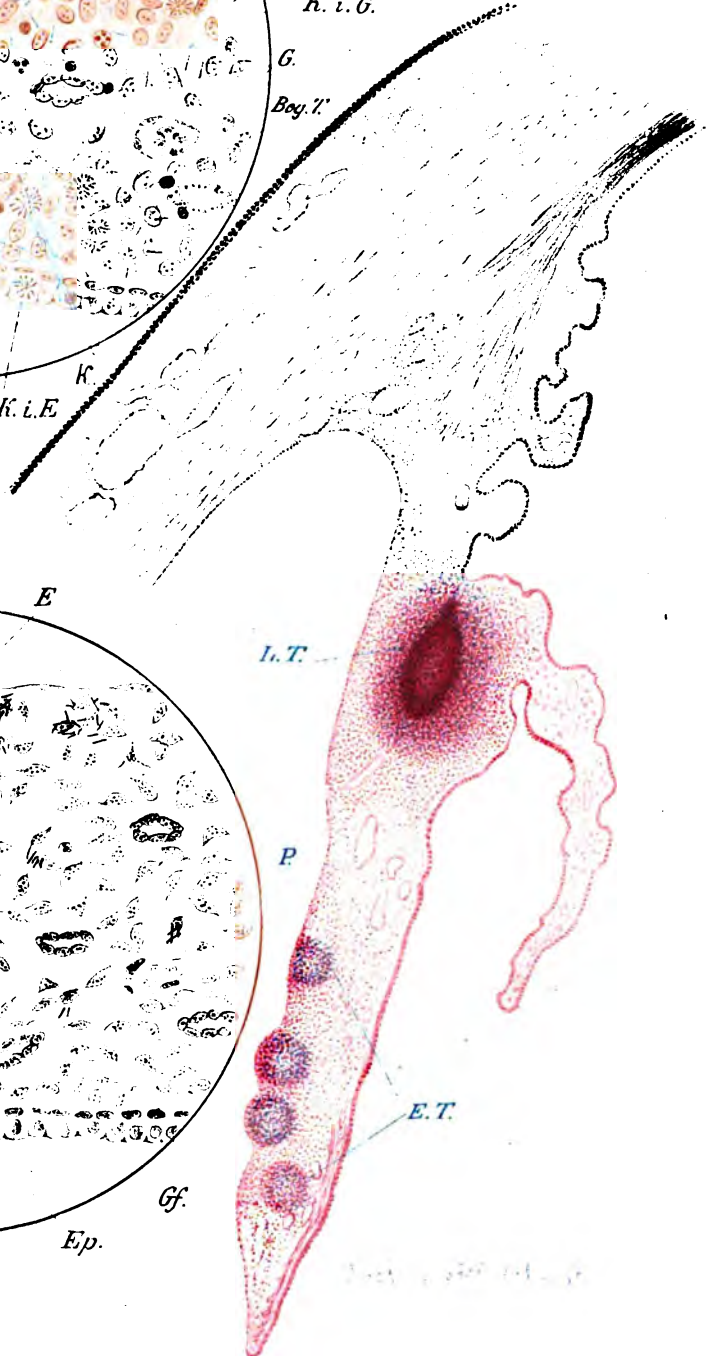
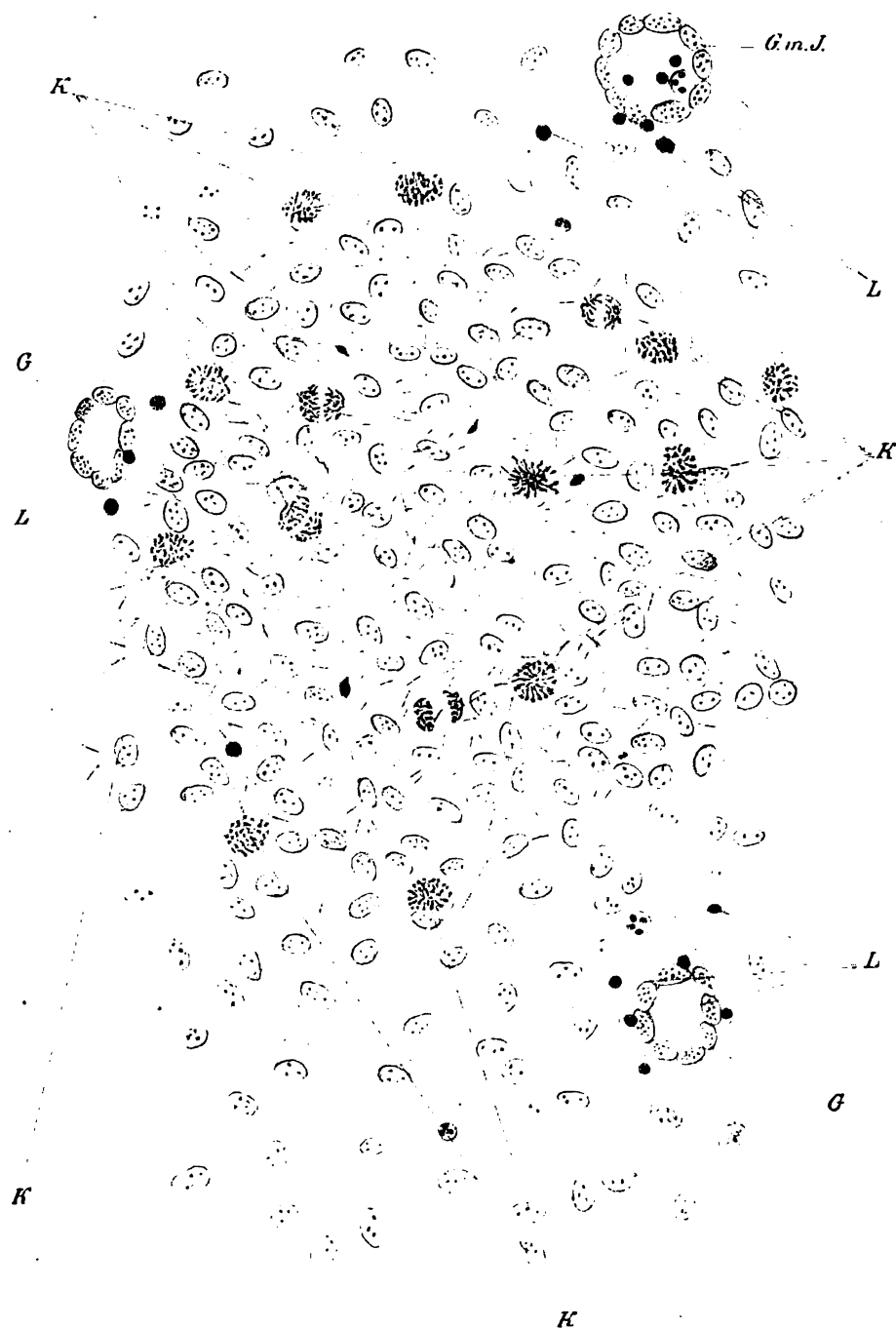
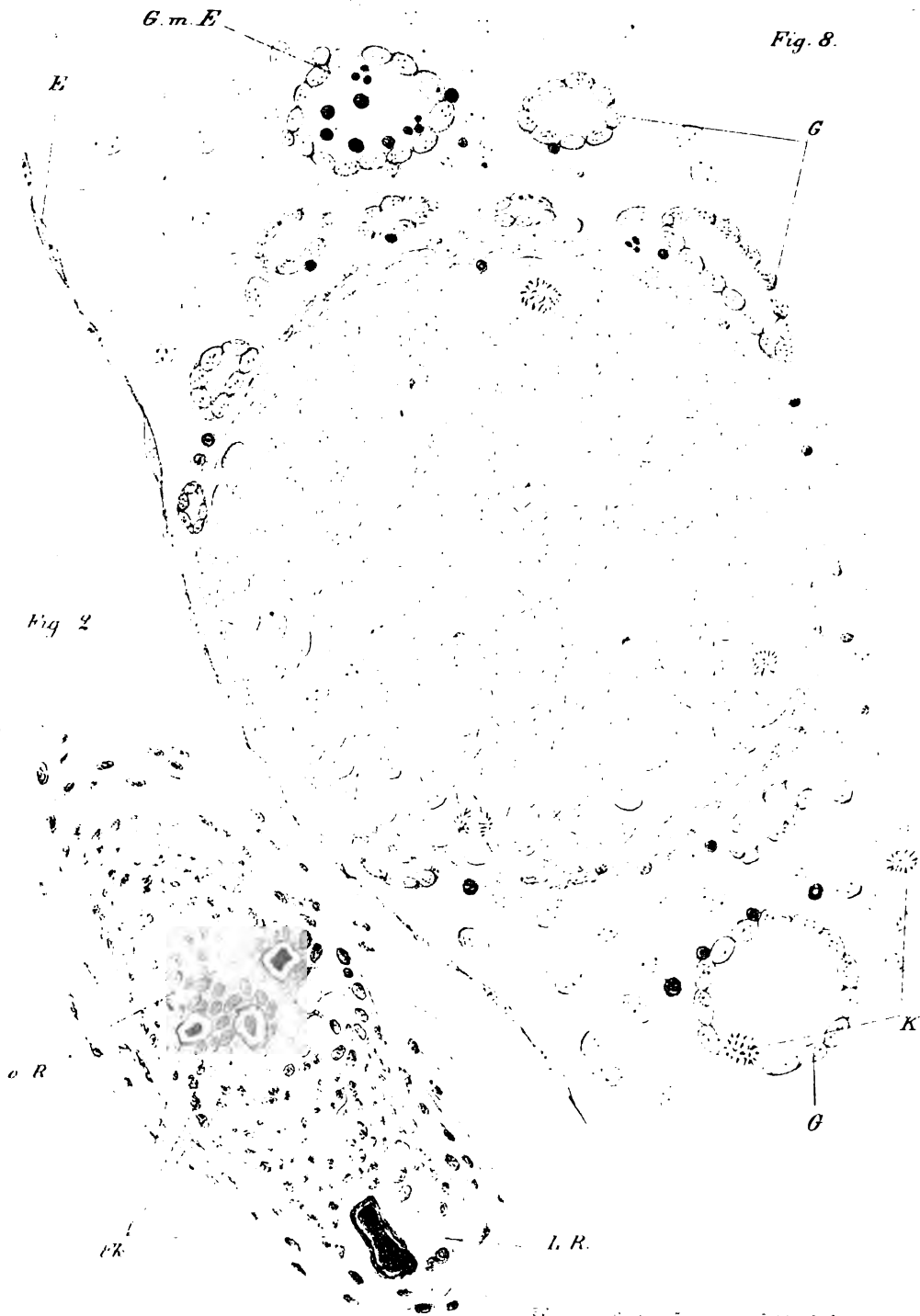


Fig. 7.





Thrombolite, Querschnitt durch den

Fig. 11.

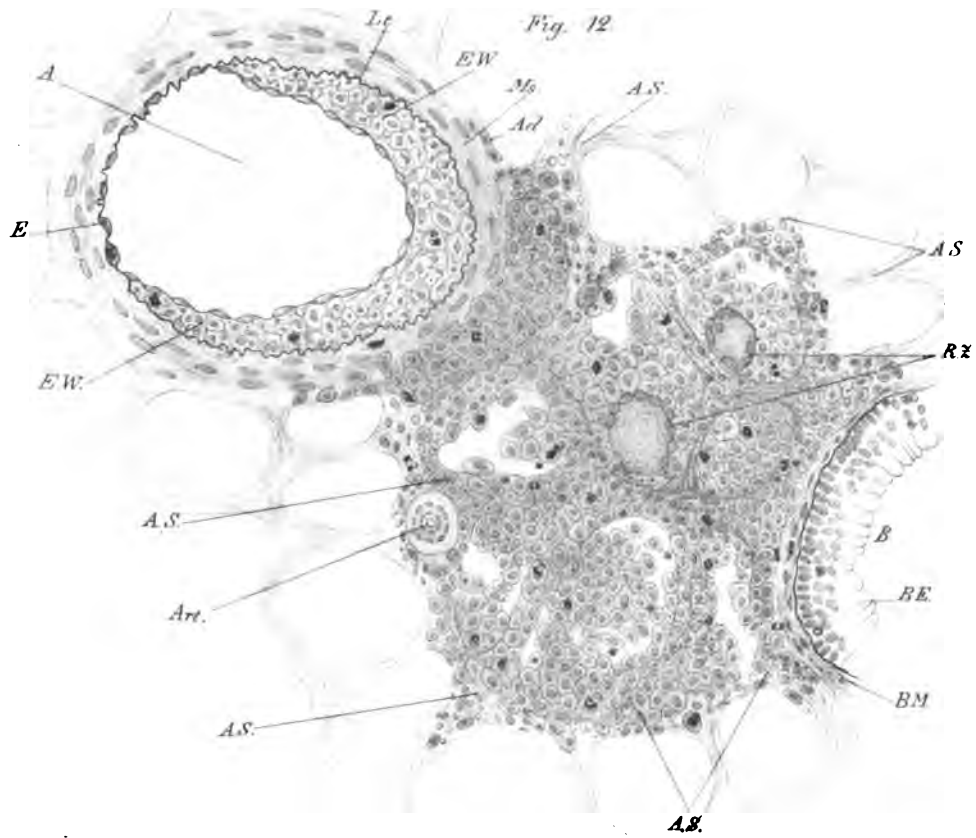
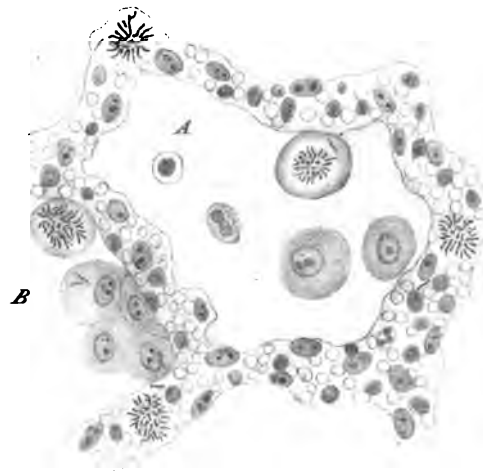


Fig. 12

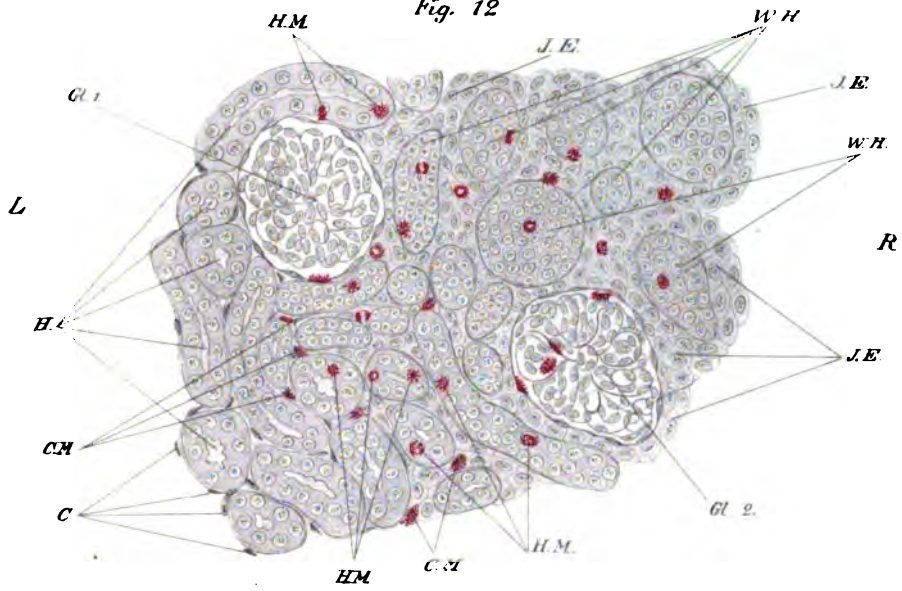


Fig. 13.

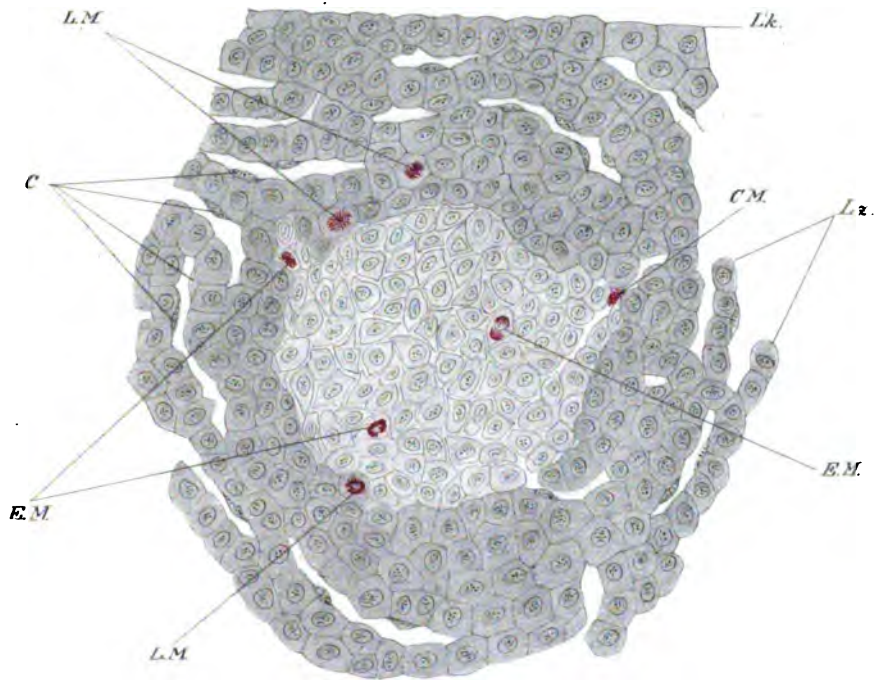


Fig. 14.

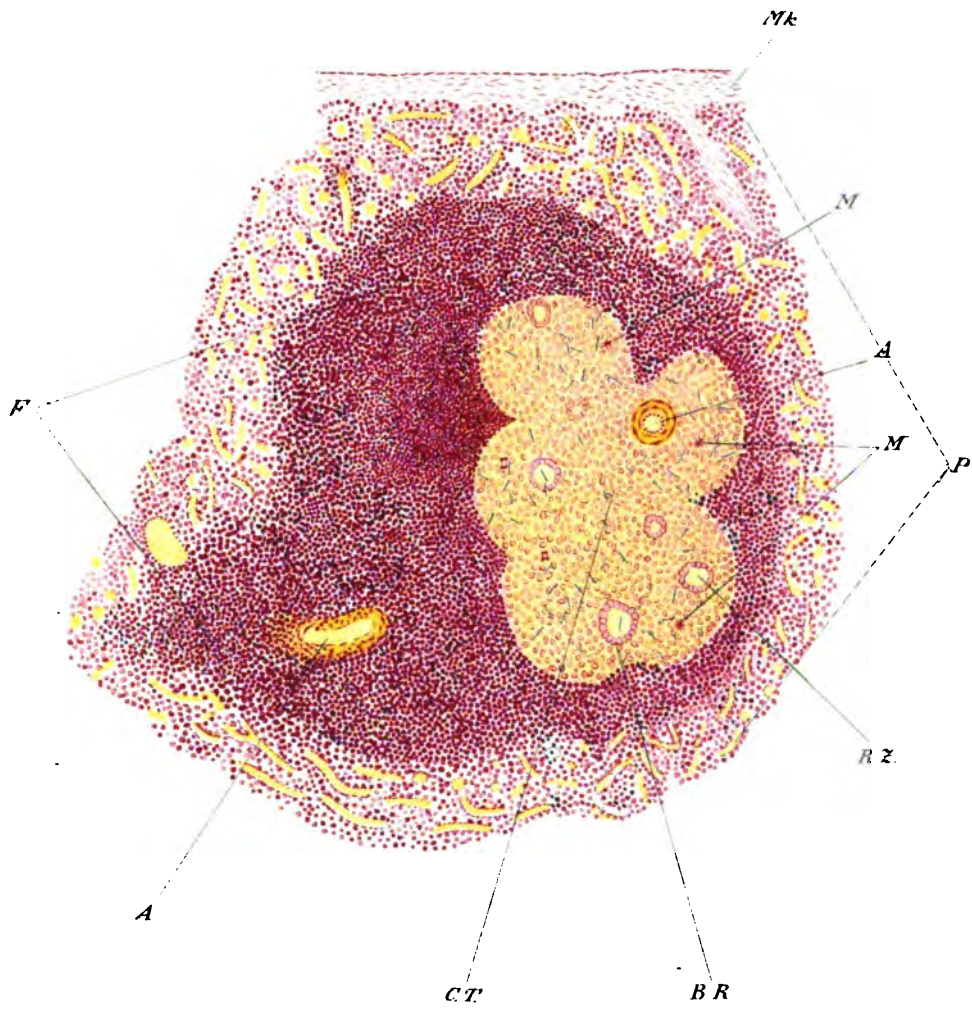
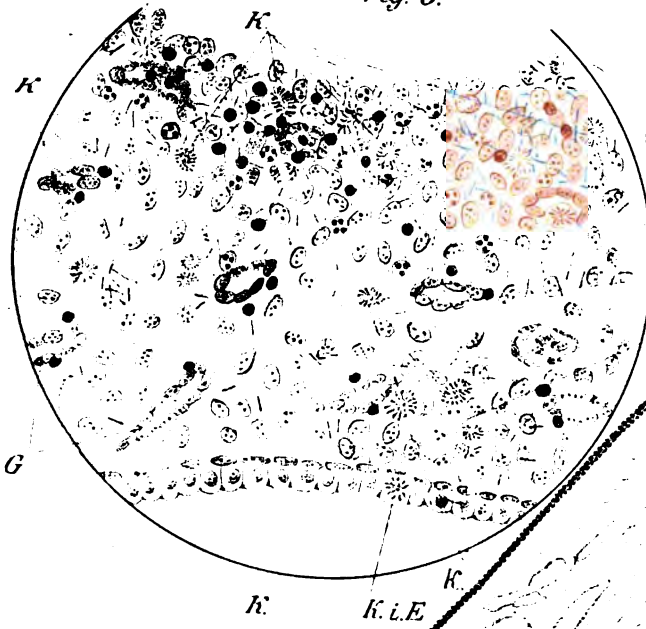




Fig. 6.



Impl.

Fig. 5.

K. i. G.

G.

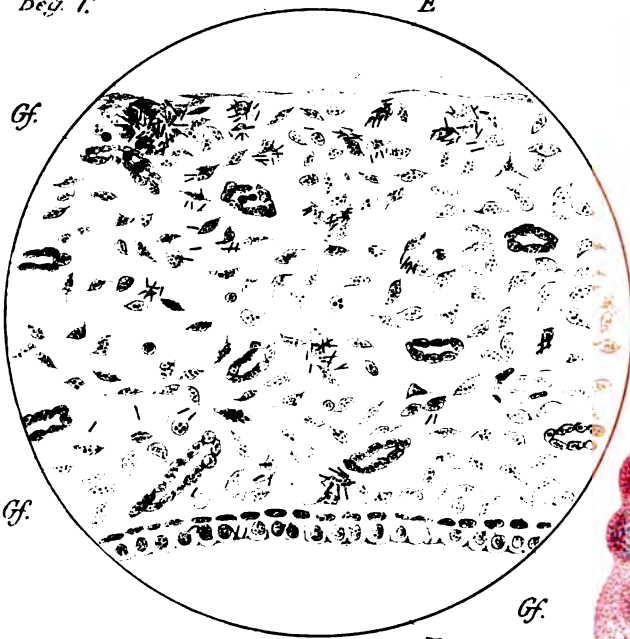
Beg. 7.

Fig. 4.

Beg. 7.

E

Gf.



Ep.

L.T.

P

E.T.



Fig. 7.

Taf. III.

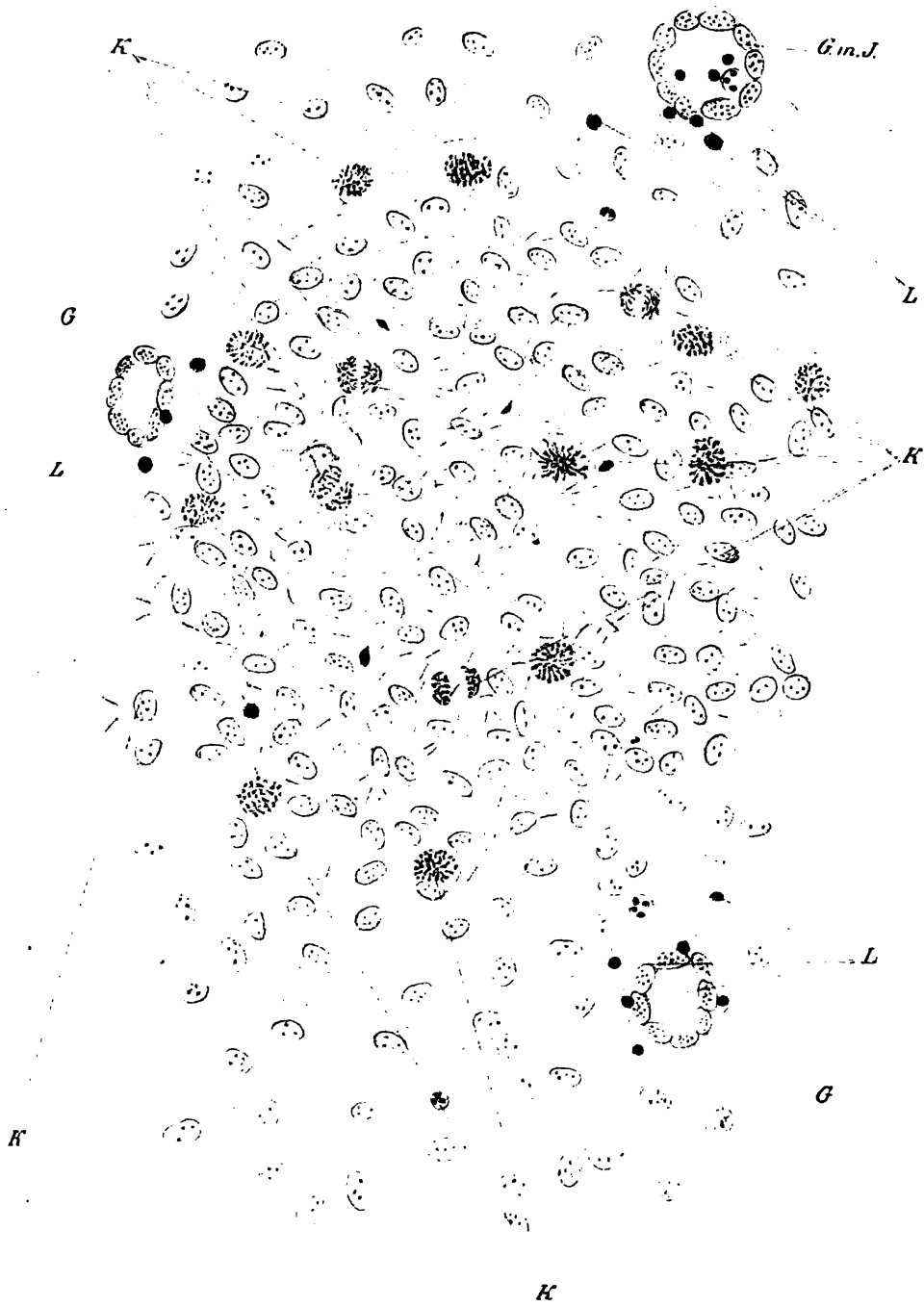


Fig. 11.

Taf. V.

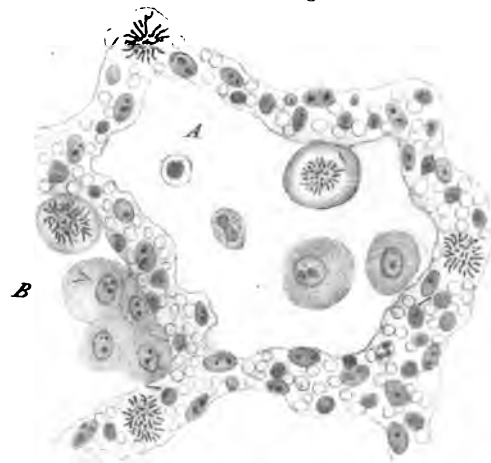
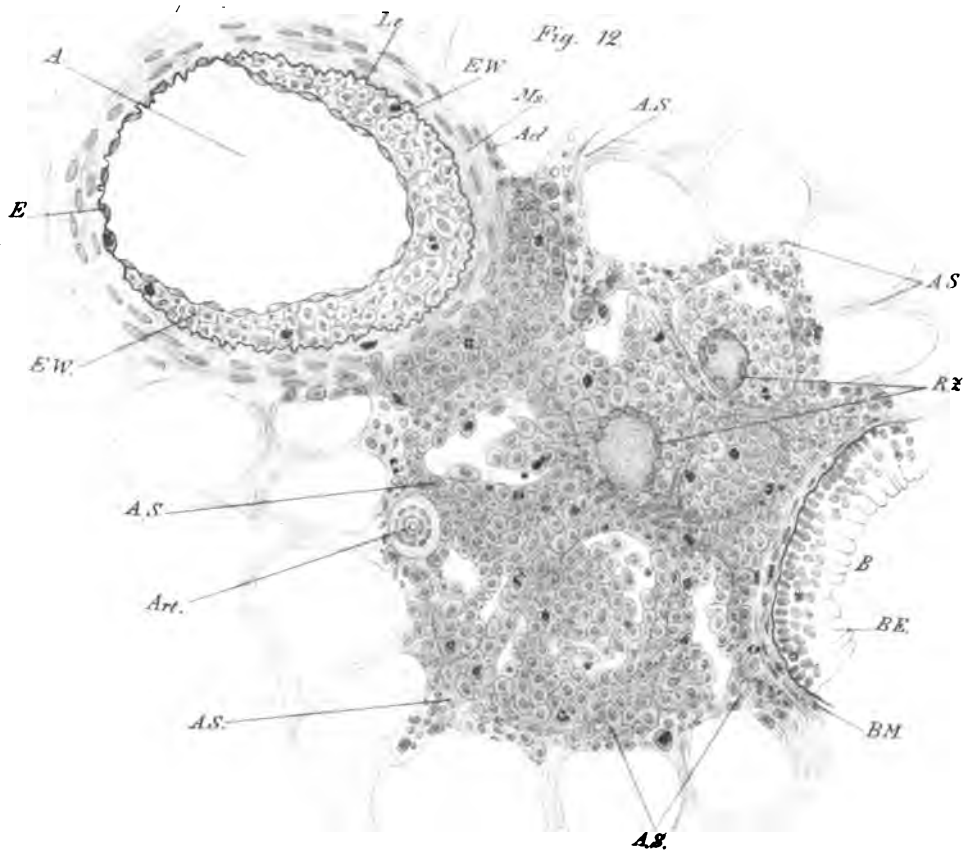


Fig. 12



alt. Schütze Lith. Institut Berlin

Fig. 12

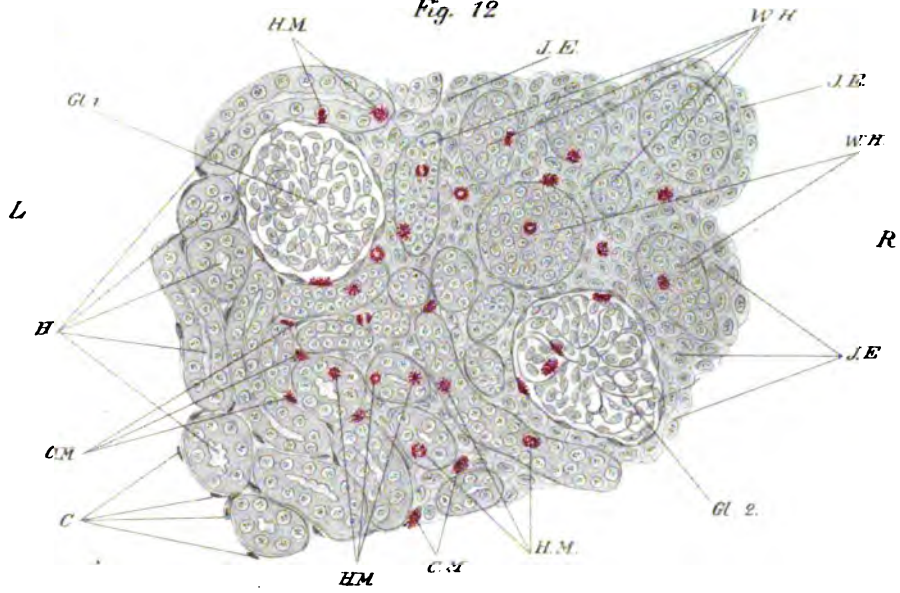


Fig. 13.

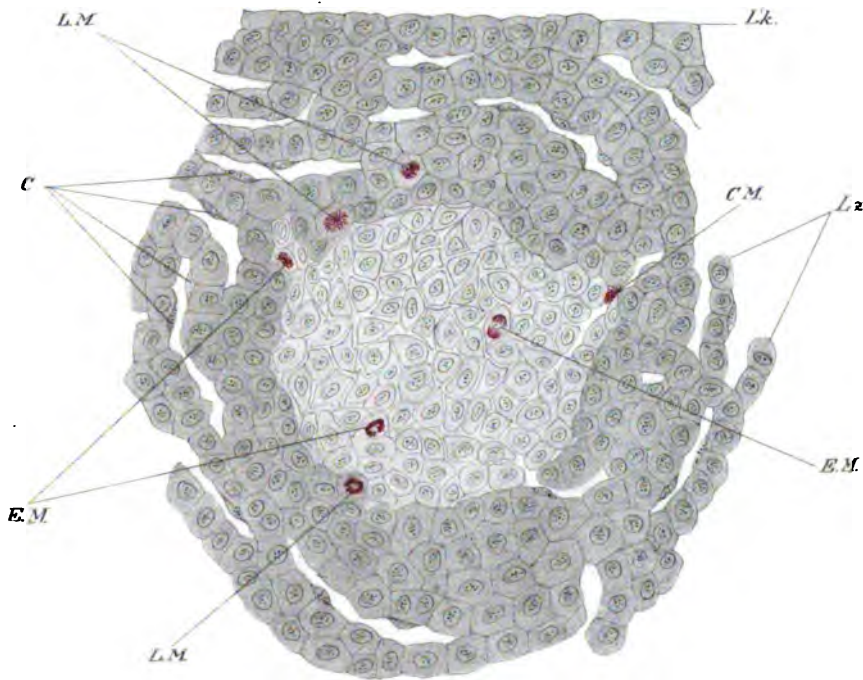


Fig. 6.

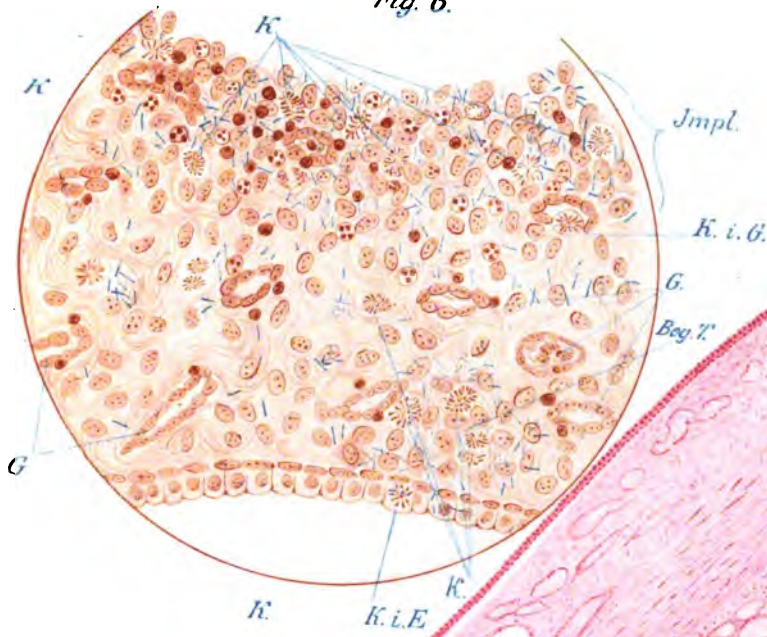


Fig. 5.

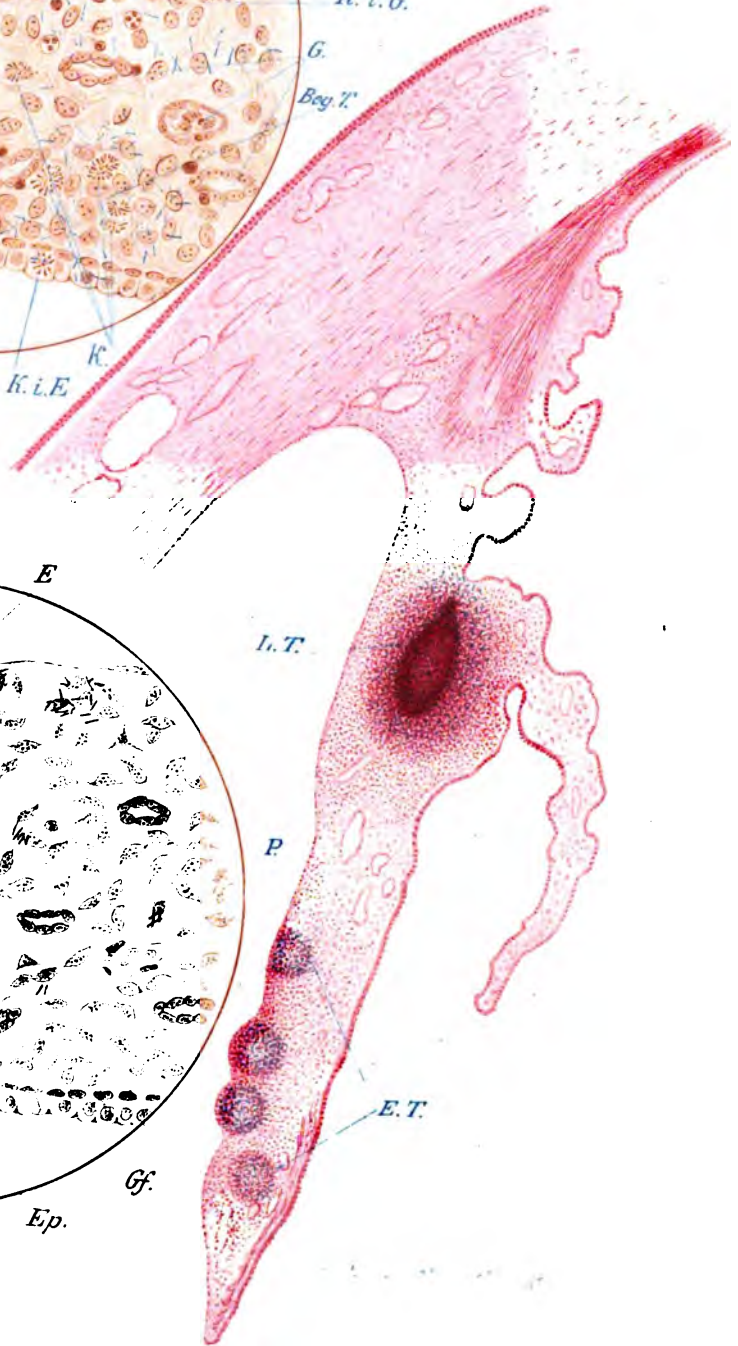


Fig. 4.

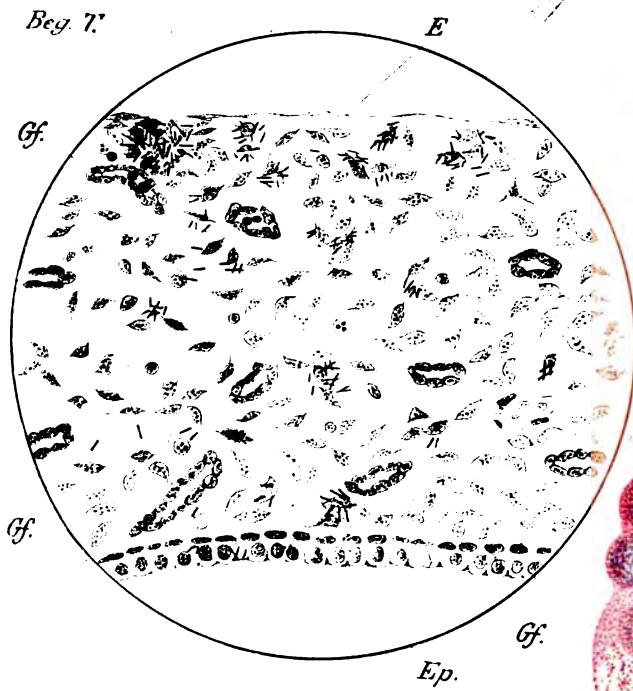


Fig. 7.

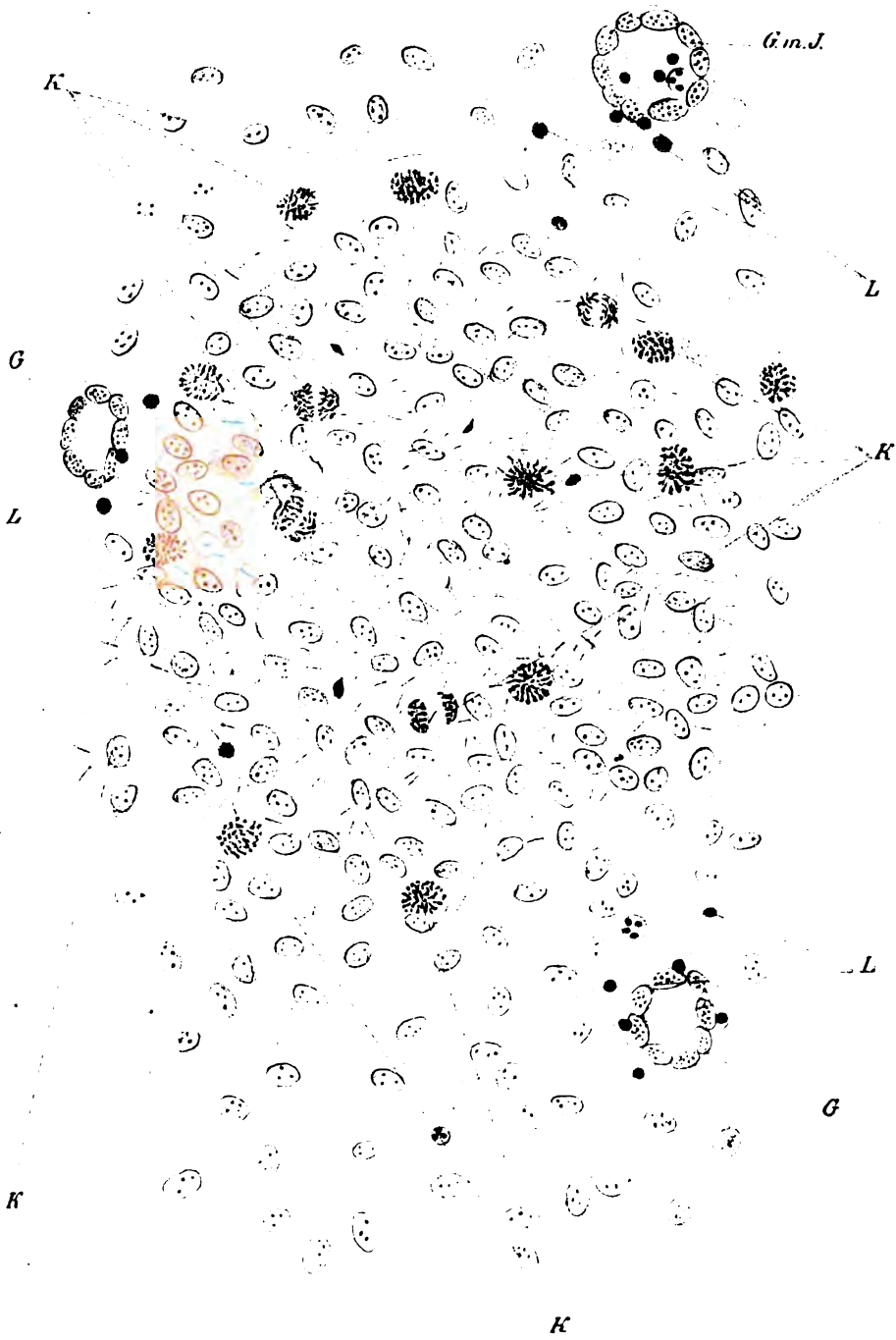


Fig. 8.

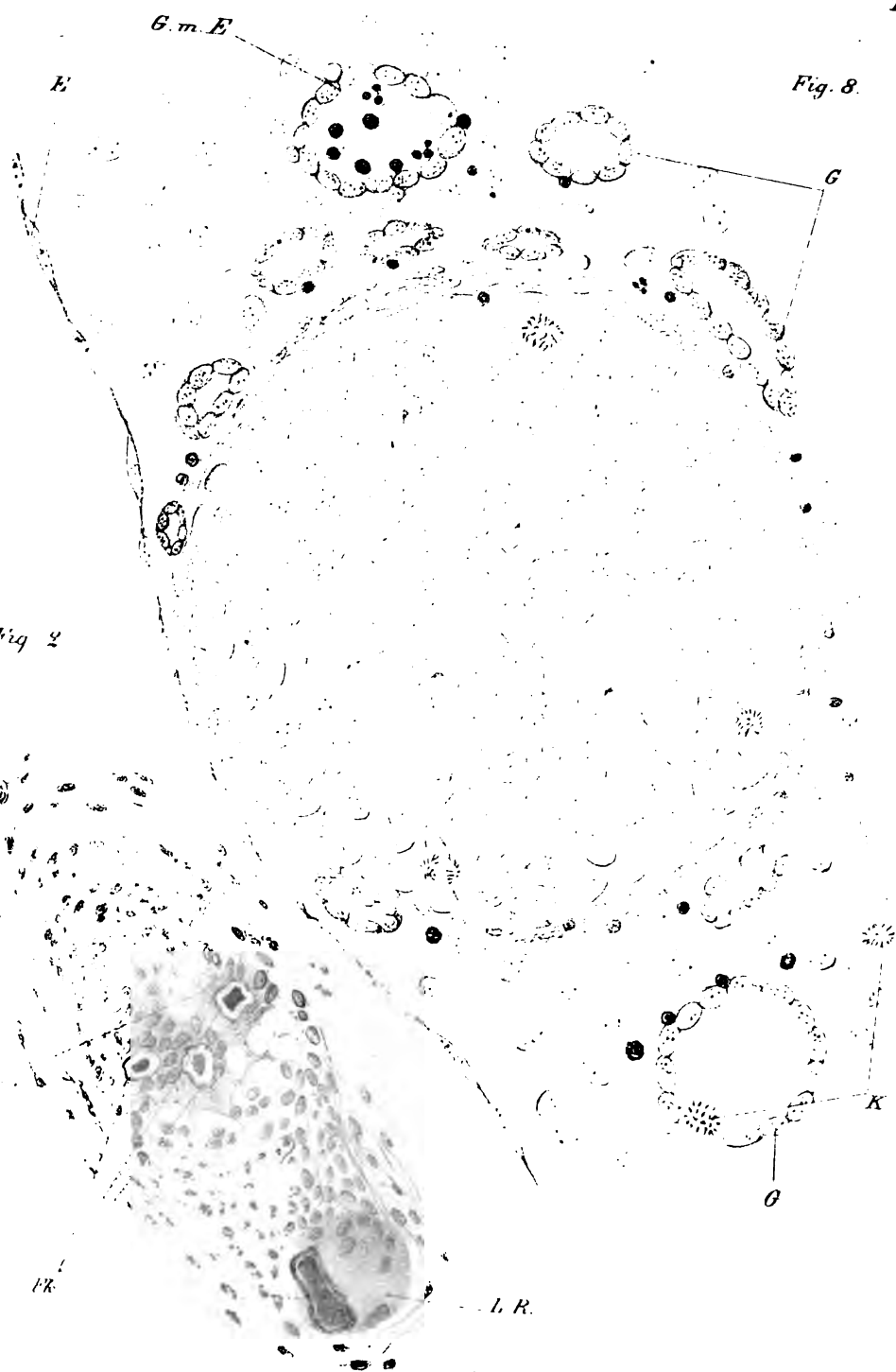


Abbildung eines Querschnitts

Fig. 11.

Taf. V.

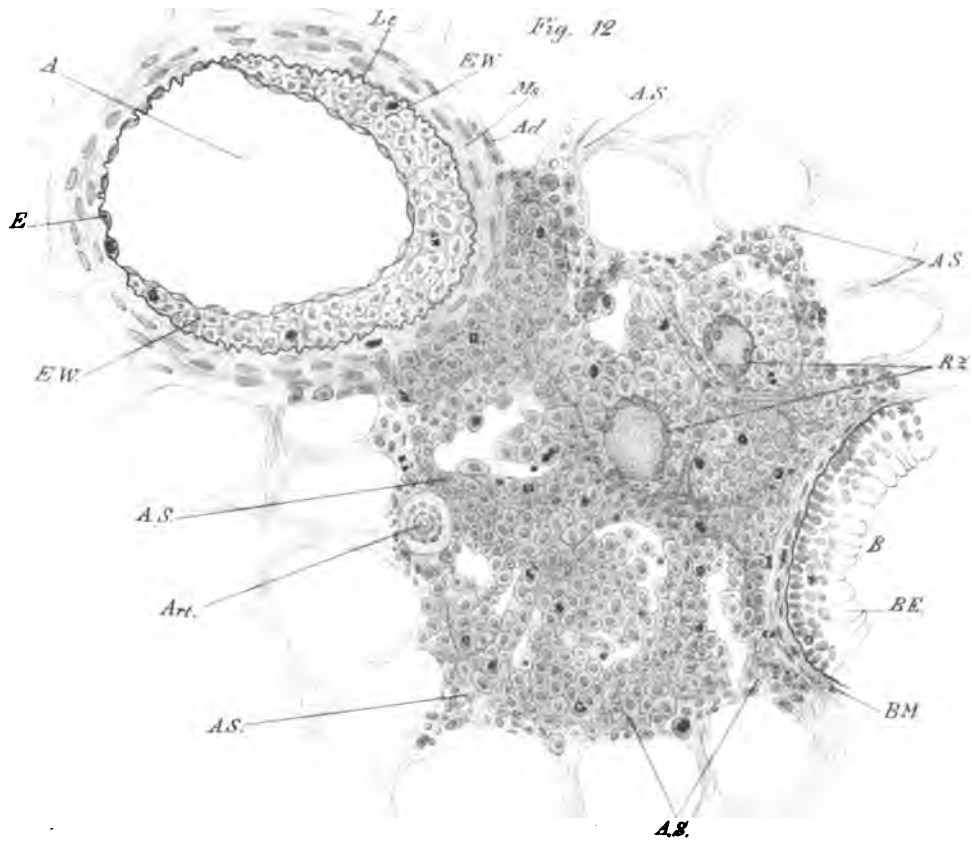
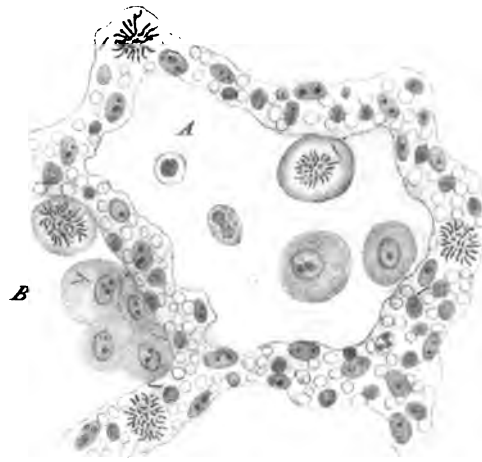


Abb. Schützge Leth. Institut Berlin

Fig. 12.

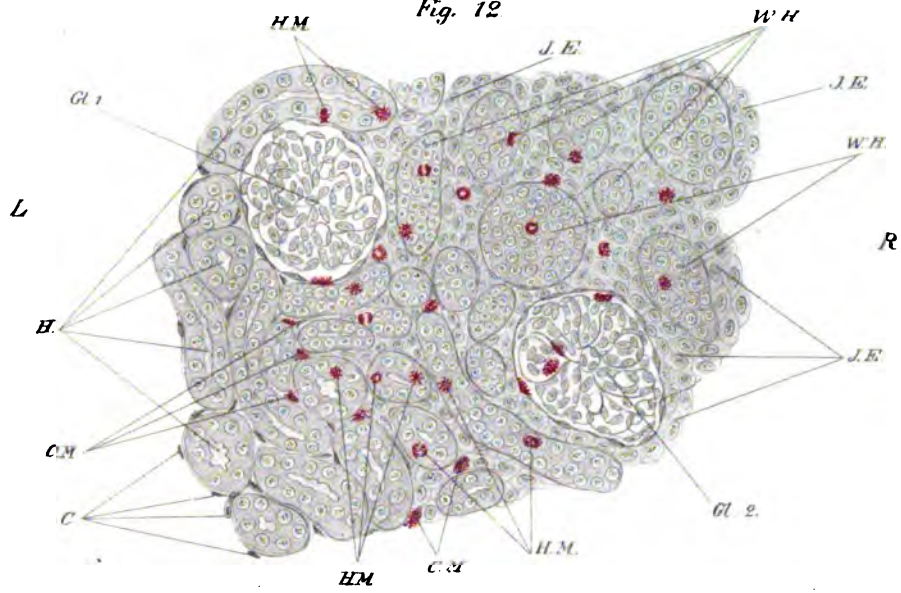


Fig. 13.

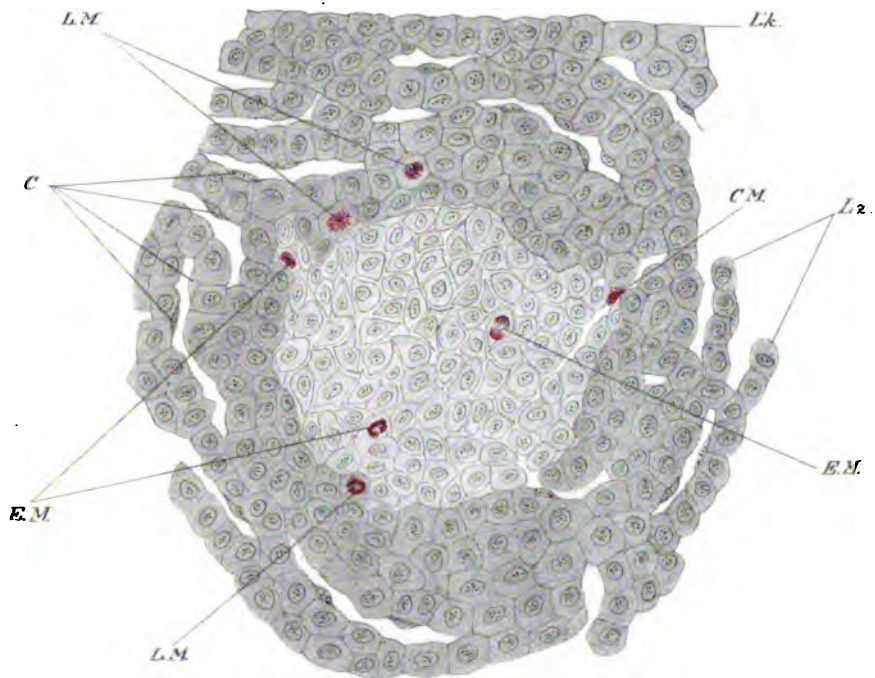
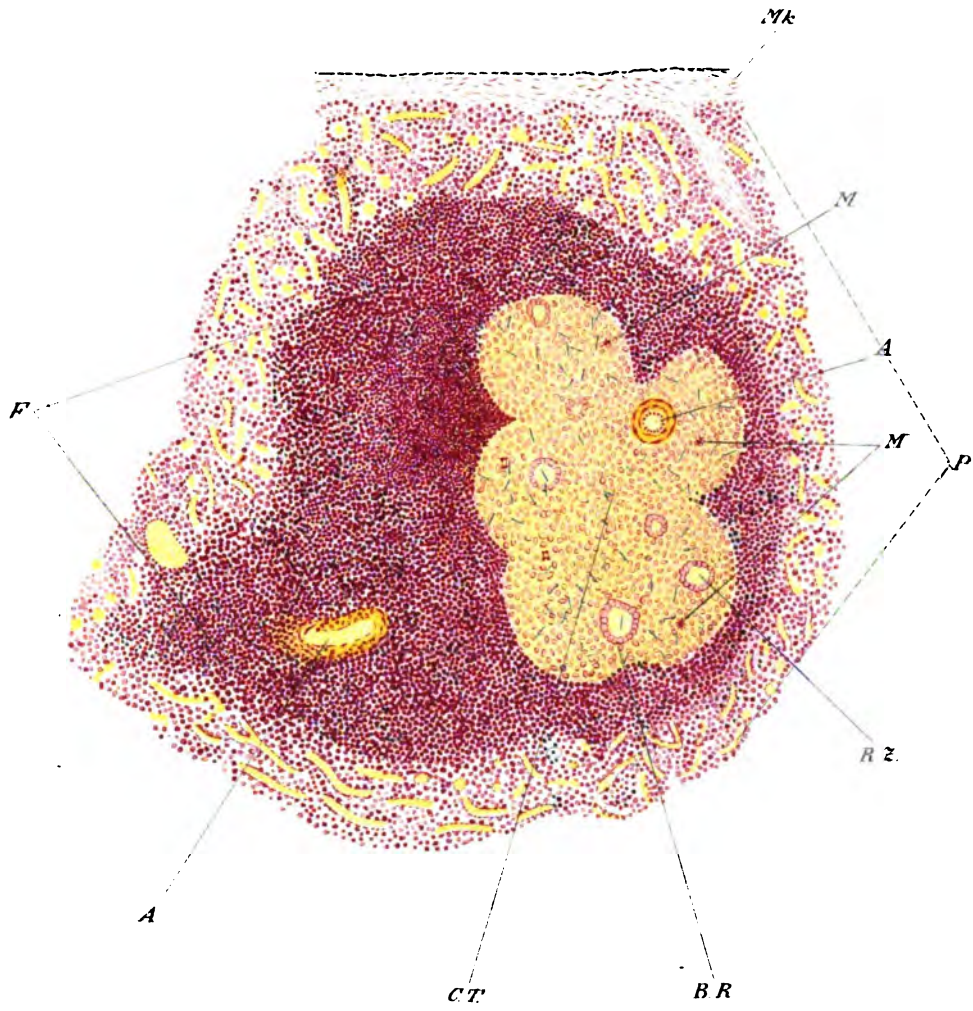


Fig. 14.



alt. Kollege, Dr. F. J. B. Berlin





